UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

POSGRADO EN NEUROLOGIA PEDIATRICA

CARACTERISTICAS CLINICAS EN PACIENTES PEDIATRICOS CON MIGRAÑA Y REPERCUSION DEL TRATAMIENTO PROFILACTICO CON TOPIRAMATO SOBRE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS

REPORTE DE RESULTADOS DE EVALUACION INICIAL

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE SUBESPECIALIDAD EN:

NEUROLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA

DR. JUAN PABLO MUÑOZ MONTUFAR

TUTORES

DRA. MATILDE RUIZ GARCIA

DRA. BLANCA GLORIA HERNANDEZ ANTUNEZ

PSIC. ROSARIO AGUILAR SILVA

ASESOR METODOLOGICO

M en C. LUISA DIAZ GARCIA

MEXICO D.F. **MARZO DEL 2009**

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

"CARACTERISTICAS CLINICAS EN PACIENTES PEDIATRICOS CON MIGRAÑA Y REPERCUSION DEL TRATAMIENTO PROFILACTICO CON TOPIRAMATO SOBRE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS: REPORTE DE RESULTADOS DE EVALUACIÓN INICIAL".

DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DE DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO

DRA. MATILDE RUIZ GARCIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA Y TUTOR DE TESIS

DRA. BLANCA GLORIA HERNÁNDEZ ANTÚNEZ
COTUTOR

PSIC. ROSARIO AGUILAR SILVA
COTUTOR

M en C. LUISA DIAZ GARCÍA
ASESOR METODOLÓGICO

INDICE

Hoja frontal

Hoja de firmas

Índice

Antecedentes y marco teórico

I.- Introducción

II.-Fisiopatología de la migraña

III.-Clasificación actual de la migraña en la edad pediátrica

IV.- Características clínicas de la migraña en la edad pediátrica

V.- Principios generales del tratamiento para la migraña

VI.- Tratamiento farmacológico en la fase aguda de la migraña

VII.- Tratamiento preventivo de la migraña en niños

VIII.- Eficacia del Topiramato en el tratamiento preventivo de la migraña en pacientes pediátricos.

IX.- Funciones ejecutivas y su evaluación

X.- Mecanismo de acción del Topiramato en la prevención de la migraña y su efecto sobre las funciones Ejecutivas

XI.- Efectos secundarios del Topiramato

Justificación

Planteamiento del problema

Pregunta de investigación y objetivos

Metodología

Análisis estadístico

Metodología del estudio

Descripción de instrumentos

I.- Escala de inteligencia para niños de Wechsler revisada

II.- Prueba de conflicto palabra color (Prueba de Stroop)

III.-Prueba de las tarjetas de Wisconsin

IV.-Prueba de fluidez verbal

V.- Figura compleja de Rey

Definición de variables

Aspectos éticos y legales

Resultados

Discusión y conclusión

Propuesta para futuras líneas de investigación

Bibliografía

Anexos

Cuadros de Resultados

Palabras clave: Funciones ejecutivas, Migraña, Topiramato.

CARACTERISTICAS CLINICAS EN PACIENTES PEDIATRICOS CON MIGRAÑA Y REPERCUSION DEL TRATAMIENTO PROFILACTICO CON TOPIRAMATO SOBRE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS: REPORTE DE RESULTADOS DE EVALUACION INICIAL

Dr. Juan Pablo Muñoz Montúfar, [1] Dra. Matilde Ruiz García, Psic. Rosario Aguilar Silva [2] [1] Dra. Blanca Gloria Hernández Antúnez[1]. Mtra. Luisa Díaz García [3]

Servicio de Neurología [1], Servicio de Psiquiatría [2], Departamento de Metodología de la Investigación [3]. Instituto Nacional de Pediatría. SSA. México.

ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO

Fisiopatología de la migraña

La migraña se asocia a una hiperexcitabilidad cortical originada por la alteración de los canales de calcio, a su vez produce una disminución en el umbral de respuesta para una gran variedad de estímulos internos y externos que pueden detonar un episodio de depresión cortical extendido (DCE), éste se caracteriza por la hiperpolarización neuronal seguido de despolarización lo que constituye la fase inicial del fenómeno responsable del dolor migrañoso y del aura. El aura de la migraña es un fenómeno transitorio focal o somatosensorial constituido por escotomas (mancha oscura o como una laguna o agujero en que la visión está anulada) o distorsión visual, así como también signos neurológicos focales como hemiparesia, vértigo o afasia; éste fenómeno se relaciona con una hipoperfusión regional y depresión cortical extendida. El fenómeno de depresión cortical extendido mediante la activación del sistema trigémino vascular es el responsable de la dilatación vascular y el dolor migrañoso. La dilatación vascular produce extravasación de proteínas plasmáticas hacia los vasos durales originando inflamación neurogénica alrededor de éstos y de la piamadre. La cascada inflamatoria producida estimula aferencias nociceptivas que llevan a activación y sensibilización del dolor trigémino vascular e inician un circuito hipersensible que puede ser percibido como dolor. El estímulo inicial puede ser interno o externo de naturaleza térmica, mecánica, química o sensorial. (4)

III.- Clasificación actual de la migraña en la edad pediátrica

Se acepta internacionalmente la clasificación de La Sociedad Internacional de Cefalea (International Headache Society) Las tres principales categorías son: La migraña sin aura (más común en la infancia), la migraña con aura o migraña clásica y los síndromes periódicos de la infancia que comúnmente son precursores de migraña (migraña abdominal, vértigo paroxístico benigno de la infancia y vómito cíclico). La clasificación incluye también a

la migraña retiniana y a las complicaciones de la migraña como son la migraña crónica, el estatus migrañoso, el aura persistente sin infarto y el infarto migrañoso. [2]

IV.- Criterios diagnósticos de migraña en la edad pediátrica

Los criterios diagnósticos de la migraña en la edad pediátrica están incluidos en la clasificación de La Sociedad Internacional de Cefalea y son los siguientes:

Migraña sin aura.

A.- Al menos cinco ataques que incluyan los criterios B y D.

B.- Cefalea de al menos 1 a 72 horas de duración.

C.- Cefalea que tenga al menos dos de las siguientes características:

1.- Localización unilateral o bilateral.

2.- Calidad pulsátil.

3.- Intensidad del dolor moderado a severo.

4.- Agravamiento debido o causado por la actividad física (caminar o subir escaleras).

D.- Durante la cefalea al menos uno de los siguientes:

1.- Náusea o vómito.

2.- Fotofobia o sonofobia.

E.- No atribuible a otro tipo de trastorno neurológico.

Migraña con aura.

A.- Al menos dos ataques que incluyan los criterios B y D.

B.- Aura que consiste en alguno de los siguientes síntomas sin debilidad motora.

1.- Síntomas visuales totalmente reversibles incluyendo los positivos como destellos, líneas o puntos brillantes o negativos como escotomas.

2.- Síntomas sensoriales totalmente reversibles positivos como piquetes o sensación de agujas sobre la piel o negativos como parestesias.

3.- Fenómenos disfásicos totalmente reversibles.

C.- Al menos dos de los siguientes.

1.- Síntomas homónimos visuales o síntomas sensoriales unilaterales.

2.- Al menos una aura que se desarrolle gradualmente durante 5 minutos o más, o síntomas distintos de aura que ocurran en sucesión durante 5 minutos o más.

3.- Cada síntoma del aura dura entre 5 y 60 minutos.

D.- No se atribuye a otro trastorno neurológico.

IV.- Características clínicas de la Migraña en la edad Pediátrica

Migraña sin *aura*

Anteriormente migraña común o hemicrania simple. Es la forma más frecuente de migraña (60% a 85%). La cefalea es recurrente manifestándose en ataques de al menos 1 a 72 horas, la característica típicas de la cefalea es que tiene una localización unilateral de tipo pulsátil de moderada a severa intensidad agravada por actividad física y asociada con náusea, fotofobia, y/o fonofobia. [1,2]

Es una entidad de prevalencia familiar que consiste en ataques recurrentes de dolor de cabeza, de intensidad, frecuencia y duración variables, de localización unilateral, aunque en la infancia se presenta más frecuentemente de modo bilateral, y usualmente asociados a náuseas y vómitos. Existen varias formas de presentación clínica, siendo la más frecuente en la infancia la migraña sin aura. Para cumplir los criterios, el enfermo debe haber presentado al menos 5 episodios con estas características. Hay una propuesta de revisión internacional para la migraña pediátrica de disminuir el tiempo de duración del dolor a 1 – 48 horas e incluir la localización bilateral (frontal o temporal). Asociados con la cefalea pueden aparecer síntomas gastrointestinales y vegetativos. La cinetosis y el dolor abdominal o vértigo durante la infancia pueden ser precursores de la migraña del adulto. Las crisis de migraña se pueden desencadenar por factores dietéticos, ambientales, psicológicos, hormonales y farmacológicos. [1,2]

La intensidad de la cefalea se clasifica en tres grados: leve, moderada y severa, en relación con su repercusión en la actividad del niño. En la grado leve el niño puede continuar con sus actividades; en el grado moderado debe disminuir sus actividades pero no las suspende; finalmente en la de grado severo tiene imposibilidad de realizar actividades rutinarias. En el 72% de los casos la cefalea es de grado moderado. [5]

La localización unilateral del dolor es menos frecuente que la frontal, conforme aumenta la edad de inicio de la migraña aumenta la frecuencia de las crisis lo que quizá se relacione con un aumento de los factores precipitantes de tipo tensional. Este factor puede ser el factor determinante de las crisis, ya que en los niños mayores, con un programa de escolarización exigente, predomina el dolor en horas de la tarde y noche siendo en los niños más pequeños es de origen matinal. La duración espontánea de la crisis parece menor en los niños que en los adultos. Como en el debut de la crisis el predominio de horario suele ser vespertino, interviene en la resolución de las crisis el factor del sueño, así como la toma de analgésico. También es típico en la migraña la presencia de síntomas gastrointestinales hasta en un 75% de los casos (inapetencia 100%, náusea 90%, vómito 30% a 50% y en el 6% despeños diarreicos). [6]

Migraña con aura

Anteriormente se le conocía como migraña clásica, oftálmica, hemipléjica, afásica, migraña acompañada o migraña complicada. El grupo en la migraña con aura refleja un espectro el concepto de una medida focal, tal como una alteración visual, hemiparesia, y afasia son manifestaciones clínicas de la despolarización neuronal regional y una hipoperfusión causada por una depresión cortical extendida (DCE), durante la fase de aura. [1,2]

Aproximadamente del 15% al 30% de los pacientes pediátricos reportan alteraciones visuales antes de que inicie la cefalea. La forma más frecuente es el deterioro visual binocular con escotomas (77%), distorsión o alucinaciones (16%), deterioro visual monocular y escotoma (7%). [1]

La migraña con aura es un trastorno recurrente idiopático que se manifiesta por ataques con síntomas neurológicos localizables en la corteza cerebral o en el tronco cerebral, que se desarrollan gradualmente durante 5 y 20 minutos, sin una duración media inferior a 60 minutos. La cefalea sigue al aura con un intervalo libre de menos de 60 minutos. Los síntomas más frecuentes de aura son la visión borrosa, escotomas centelleantes o pérdida de visión en parte del campo visual. [7]

- *Migraña con aura típica.* Es la forma más frecuente de migraña con aura. Se trata de migraña con un aura consistente en molestias visuales homónimas, síntomas hemisensoriales, hemiparesia, disfasia o combinaciones de las mismas.

- *Migraña con aura prolongada.* Presenta uno o más síntomas de aura de duración superior a 60 minutos e inferior a una semana. El estudio de neuroimagen es normal. [1,2]

- *Aura migrañosa sin cefalea.* Algunos pacientes presentan crisis de aura seguidas de cefalea que no tiene las características de la migraña o sencillamente no presentan cefalea. Puede ocurrir en los pacientes que presentan aura típica con cefalea migrañosa que, a medida que avanza la edad, el dolor pierde las características de migraña o desaparece por completo, aunque el aura continúa. El aura sin cefalea debe diferenciarse de algunas enfermedades importantes, como el ataque transitorio de isquemia. [1]

- *Migraña hemipléjica familiar y esporádica.* Ambas formas son similares, pero en la migraña hemipléjica familiar existen parientes de primer o segundo grado que padecen la enfermedad. Se trata de una migraña con aura asociada a escotomas, hemianopsia, afasia, confusión mental, síntomas sensitivos y hemiparesia. [7]

El aura motora debe estar presente para diagnosticar una migraña hemipléjica, pero nunca es el único síntoma en estos enfermos. Casi todos los ataques de migraña hemipléjica se asocian a síntomas visuales y sensitivos. De manera típica, los síntomas evolucionan en minutos y la mayoría de las auras dura hasta 60 minutos; sin embargo, en este tipo de migraña la duración es variable. [7]

- *Migraña basilar.* Representa del 3 al 19% de las migrañas complicadas de la infancia. El promedio de aparición es a los 7 años. Los ataques son caracterizados por episodios de mareos, vértigo, disturbios visuales, ataxia o diplopía, seguidos de cefalea. La cefalea puede ser occipital. El criterio diagnóstico requiere de dos o más síntomas y características bulbares o sensorio motoras bilaterales. [1]

Síndromes periódicos de la niñez que pueden ser precursores de migraña

En este grupo se engloban tres categorías: Vértigo paroxístico benigno de la infancia, vómitos cíclicos y migraña abdominal.

Vértigo paroxístico benigno de la infancia: Se caracteriza por episodios breves de vértigo en un niño con examen neurológico normal, sin alteraciones en las funciones auditivas y vestibulares entre los ataques. Las crisis se acompañan de vómitos y nistagmo. Estos pacientes presentan un electroencefalograma dentro de límites normales. [1]

Vómitos cíclicos: Son ataques recurrentes y estereotipados de expulsión de contenido gástrico con intensas náuseas, palidez y letargia. El niño se encuentra normal entre las crisis. El interrogatorio y el examen físico no muestran datos de enfermedad gastrointestinal. [1]

Migraña abdominal: Se caracteriza por episodios de dolor abdominal con un período normal entre las crisis. El dolor está localizado en la línea media, región periumbilical o es difuso, tipo ardoroso, tiene una intensidad moderada a severa y se acompaña de síntomas vasomotores como palidez, náusea y vómito y no es atribuible a otro tipo de trastornos. [1]

V.- Principios generales del tratamiento para la migraña

Las metas fundamentales del tratamiento para la migraña incluyen: *a)* la reducción de la frecuencia de los ataques, la severidad, la duración y la discapacidad. *b)* evitar y reducir medicamentos pobremente efectivos o mal tolerados en la terapia aguda. *c)* mejorar la calidad de vida. *d)* evitar la utilización de dosis escaladas de fármacos abortivos *e)* educación al paciente acerca de su enfermedad y reforzar el control personal de su migraña, así como reducir los síntomas psicológicos asociados a los ataques. Para llevar a cabo estas metas son fundamentales las medidas farmacológicas y ambientales como el control del estrés y tensión emocional, la higiene del sueño, el ejercicio y modificaciones dietéticas en el caso de que se logre identificar algún alimento que pueda desencadenar un ataque de migraña. [8]

VI.- Tratamiento farmacológico en la fase aguda de la migraña.

El Ibuprofeno es de los fármacos más estudiados para el tratamiento agudo de la migraña. Existen al menos dos estudios de clase I doble ciego controlado con placebo que demuestran que el ibuprofeno en pacientes pediátricos a dosis de 7.5 a 10 mg/kg/día es seguro y eficaz. [9,10] Sin embargo, no existen diferencias significativas en la eficacia del acetaminofén comparado con Ibuprofeno. Se dispone de pocos estudios validados en niños con Rizatriptan y Zolmitriptan como terapia en la fase aguda de la migraña. El sumatriptan, disponible en spray nasal, inyección subcutánea o tabletas, ha sido sujeto de numerosos estudios de clase I en los cuales se demuestra que ambos son eficaces y seguros en pacientes pediátricos. El sumatriptán es el único agonista serotoninérgico que provee efectividad demostrada para el tratamiento de la migraña en niños y adolescentes. [1,8,11]

VII.- Tratamiento preventivo de la migraña en niños.

Las metas del tratamiento preventivo de la migraña en pacientes pediátricos son reducir la frecuencia, severidad y duración de los ataques, mejorar la función y reducir la discapacidad, así como mejorar la calidad de vida de los pacientes. No existen recomendaciones bien establecidas para el tratamiento preventivo de la migraña en niños. La Academia Americana de Neurología hace las siguientes recomendaciones para el inicio del tratamiento preventivo en pacientes adultos [8]:

- Utilizar terapia preventiva en casos en que en la opinión del paciente, la

Migraña interfiera significativamente en sus actividades diarias.

- Cefaleas frecuentes.
- Contraindicación o falla a la terapia abortiva.
- Efectos adversos relacionados con la terapia abortiva.
- Preferencia del paciente.
- Presencia de condiciones no comunes de migraña como migraña hemipléjica, migraña con aura prolongada o infarto migrañoso.

Artigas y cols. [12] Recomiendan acerca del uso de terapia preventiva en pacientes pediátricos utilizarla cuando el niño tenga una frecuencia de sus crisis igual o superior a tres crisis mensuales incluso aunque los episodios respondan al tratamiento abortivo, cuando teniendo menos de tres crisis al mes, éstas presenten algunas de las siguientes características: Crisis de intensidad severa o incapacitantes, cuando las crisis se asocian a manifestaciones neurológicas focales o cuando los procesos dolorosos son de una duración excesiva. La duración utilizada del tratamiento profiláctico es de 6 meses. En los ensayos clínicos aleatorizados doble ciego para probar la eficacia de Topiramato en el tratamiento preventivo de la migraña de Hershey y Winner [13,14] se incluyeron pacientes con una frecuencia de episodios de migraña de al menos 3 al mes.

Los bloqueadores de los canales de calcio como flunarizina que inhiben sustancias vasoactivas cerebrales han sido evaluados en numerosos ensayos clínicos doble ciego aleatorizados controlados con placebo. En un estudio doble ciego controlado con placebo (n=63), en el cual se utilizó una dosis de 5 mg/día de flunarizina se demostró una reducción significativa en la frecuencia de la cefalea y en el promedio de duración ($p < 0.001$). [15] Existen estudios de cohorte prospectivos que demuestran la eficacia de agentes antihipertensivos como propanolol a 3 mg/kg/día y clonidina a dosis de 0.025 a 0.05 mg/día en pacientes menores de 15 años [16] y sólo existen estudios controlados y series de casos que tratan acerca de la efectividad de algunos anticonvulsivantes como ácido valproico y levetiracetam como tratamiento preventivo en migraña pediátrica. [8]

La duración del tratamiento profiláctico para la migraña en pacientes pediátricos es controversial. Los agentes profilácticos de la migraña deben ser utilizados por un período de tiempo definido. La recomendación general es dar el tratamiento durante el período escolar e ir disminuyendo de manera gradual durante los períodos vacacionales. Otra opción en pacientes pediátricos es utilizar períodos cortos de tratamiento de 6 a 8 semanas con retiro posterior de manera gradual del fármaco. [1] En un estudio doble ciego controlado con placebo realizado por Lakshmi y colaboradores se demostró eficacia y reducción de la frecuencia de los ataques de migraña en niños utilizando terapia profiláctica con Topiramato durante 3 meses a dosis de 100 mg diarios. [17]

Las pautas terapéuticas que se siguen en el Servicio de Neurología del Instituto Nacional de Pediatría se basan en la evidencia de que los diferentes estudios han mostrado que con el ácido valproico y el Topiramato se obtienen mejores resultados que con el

placebo, por lo que estos fármacos son los de primera elección del tratamiento profiláctico en los pacientes con migraña. Como una segunda opción se cuenta con medicamentos como la flunarizina cuyo uso queda restringido por los efectos secundarios que se presentan durante su utilización.

VIII.- Eficacia del Topiramato en el tratamiento preventivo de la migraña en pacientes pediátricos.

Lakshmi [17] realizó un ensayo clínico randomizado, doble ciego controlado con placebo en el cual se incluyeron a 44 pacientes pediátricos con diagnóstico de migraña sin aura, con frecuencia de 2 o más ataques por mes, en los que se administró Topiramato a dosis de 100 mg/día durante 12 semanas, con un período de titulación de la dosis de 4 semanas, en los cuales se hacía una progresión de 25 mg por semana hasta alcanzar la dosis final de 100 mg. En una primera fase del estudio se midió cual era la reducción en la frecuencia y la severidad los ataques migraña. En la segunda fase del estudio se midió la cantidad de analgésico que estaban tomando y la discapacidad funcional. En este estudio se demostró una reducción de la frecuencia fue de 16.14 a 4.27 ataques por mes en el grupo tratado, comparado con una disminución de 13.38 a 7.48 ataques por mes en el grupo placebo (p=0.025). La discapacidad medida mediante el puntaje de evaluación de discapacidad (PedMIDAS) también disminuyó significativamente (p=0.003), así como el ausentismo escolar (p=0.002).

Winner et al. [13] realizaron un ensayo clínico doble ciego aleatorizado controlado con placebo en 162 pacientes con migraña (3 a 10 episodios mensuales) con y sin aura, de edades de 6 a 15 años, en quienes se dio tratamiento con Topiramato de 2 a 3 mg kg día. Después de 8 semanas de tratamiento se demostró una reducción de 75% de los ataques de migraña comparado con un 14% del grupo placebo.

Hershey [14] en un estudio tipo serie de casos evaluó la eficacia de Topiramato para migraña en pacientes pediátricos incluyendo 97 sujetos, 75 de los cuales fueron reevaluados a los 88.7 +/- 45.7 días después de iniciado el tratamiento y 41 fueron vistos después de 203 +/- 45.6 días. Se incluyeron aquellos pacientes con reporte de 3 ataques de migraña por mes. Se administró Topiramato a una dosis de 1.4 +/- 0.74 mg/kg/día, utilizando dosis de incremento de 12.5 mg cada 2 semanas. Observándose disminución de la frecuencia de la cefalea de 16.5 +/- 10 ataques por mes a 11.6 +/- 10 ataques por mes (P=0.001). En la primera evaluación se observó que el 43.1% de los pacientes tenían un 50% de reducción en

la frecuencia de los ataques mensuales. En la evaluación subsecuente el porcentaje de reducción de la frecuencia fue del 56.1%. Asimismo se observó reducción en la duración y la severidad de los eventos de migraña.

En un estudio tipo serie de casos de Campistol, se administró Topiramato a 24 pacientes pediátricos con migraña, en quienes había fallado la respuesta a otros tratamientos profilácticos, utilizaron una dosis media de 3.5 +/- 1.7 mg kg día durante 4 meses, reportándose una reducción en la duración, frecuencia e intensidad de los ataques de migraña, sin embargo en este estudio no se describe la significancia estadística de los resultados. Los eventos adversos reportados en 33.3% de los pacientes fueron inestabilidad emocional, parestesias, anorexia, astenia y pérdida de peso. [18]

Existen pocos ensayos clínicos aleatorizados doble ciego que se refieran a la efectividad de Topiramato en pacientes con migraña, la mayoría de los estudios publicados son ensayos clínicos no controlados, series de casos u opiniones de expertos en los cuales los autores coinciden en la reducción de la frecuencia de las crisis que supera el 50% en la mayoría de los casos, así como una reducción notable de la severidad de los ataques. [19,8]

IX.- Funciones ejecutivas y su evaluación.

Las funciones ejecutivas son procesos que asocian ideas simples y las combinan hacia la resolución de problemas de alta complejidad. Luria fue el primer autor que sin utilizar este término, que debemos a Muriel Lezak, conceptualizó el trastorno sobre las funciones ejecutivas cuando refirió que pacientes con afectación frontal presentaban problemas de iniciativa y de motivación, se mostraban incapaces de plantear metas y objetivos y no diseñaban planes de acción en aras a lograr el objetivo deseado. [20]

Las funciones ejecutivas están relacionadas, con el sistema frontal dorsolateral, con aferencias sensitivo sensoriales, que llegan al lóbulo frontal directamente a través del tálamo y con funciones motoras de nivel superior y de lenguaje. Las funciones básicas alcanzan en la región prefrontal su nivel conceptual. La función motora se conecta con la región prefrontal a través del área motora suplementaria. Recibe también aferencias del sistema límbico, del hipotálamo y del tronco encefálico principalmente del sistema reticular activador. Los núcleos dopaminérgicos de la sustancia reticular originan los haces dopaminérgicos y constituyen los sistemas mesolímbico y nigroestriado. [20, 21]

Lezak planteó el problema de evaluar las funciones ejecutivas refiriéndose a 4 categorías de capacidades ejecutivas: la formulación de metas, la planificación, la realización de planes dirigidos a metas y la ejecución efectiva de las actividades dirigidas a metas. Para la planificación de metas son necesarios la atención sostenida, el manejo de sí mismo en relación con el entorno y la consideración de éste de forma objetiva. Por otra parte la planificación requiere de pensar en las alternativas, evaluarlas y tomar la mejor en base a un marco conceptual que pueda servir para desempeñar la actividad. Para la evaluación cuantitativa de la planeación se utilizan pruebas como la figura compleja de Rey y los dibujos del test de Bender. Para la realización de planes dirigidos a metas se requiere de iniciar el plan, mantener la conducta y tener la capacidad de cambiar o detener la secuencia. Esta programación de conductas es sumamente útil para escribir, dibujar o hablar. Asimismo se evalúan las funciones cerebrales que corresponden a la programación, regulación y verificación de la actividad y la ejecución motora. Este último bloque funcional corresponde a tres zonas del cerebro: la zona primaria correspondiente al córtex motor de la circunvolución precentral responsable de la ejecución motora contralateral, la zona secundaria corresponde al córtex premotor responsable de preparar los programas motores, mediante el análisis, la organización y el seguimiento del desarrollo de los actos motores y por último la zona terciaria situada en la zona más anterior de los lóbulos frontales encargada de la formación de intenciones y programas así como la planificación y regulación de las formas más complejas de la conducta humana. La corteza prefrontal también está implicada en el funcionamiento de la atención selectiva, de la concentración, de la flexibilidad mental y de la personalidad. [21 -22]

Las funciones ejecutivas pueden ser evaluadas desde tres perspectivas diferentes y con diferentes objetivos, aunque ninguna de ellas excluye a la otra: Evaluación clínica cualitativa, evaluación clínica cuantitativa y evaluación experimental, esta última utilizada para la investigación de casos o grupos de casos seleccionados de manera estricta y en la que se controlan y manipulan todas las variables, criterios y los demás factores para evitar su influencia sobre las variables observadas. La evaluación experimental de las funciones ejecutivas está destinada a medir de manera precisa una sola operación cognoscitiva. [21,23]

La evaluación clínica cualitativa se realiza mediante la observación directa del paciente y busca definir los comportamientos y conductas que indiquen la presencia de los síntomas de lesión prefrontal como impulsividad, falta de autorregulación verbal o incapacidad para

posponer respuestas así como incapacidad de autoinhibición, inatención generada por falta de un adecuado control mental. El sujeto se muestra distraído e incapaz de terminar una tarea sin control ambiental externo. La dependencia ambiental se relaciona con los síntomas anteriores e indica una falta de planeación, programación y autorregulación del comportamiento. Un síntoma a observar es la ecopraxia o imitación de las actividades de los demás. La perseverancia patológica y la inercia del comportamiento que indican una falta de flexibilidad en la autorregulación de los comportamientos y conductas. La alteración metacognoscitiva es la capacidad para reconocer la naturaleza, los alcances y consecuencias de una actividad cognoscitiva, el sujeto es incapaz de evaluar conceptual y objetivamente las cosas que hace o dice. No hay capacidad metacognoscitiva para sopesar una situación o un evento y atribuir de manera justa las causas del éxito o el fracaso de la acción a los elementos externos o a las decisiones y acciones propias. Este sistema atributivo metacognoscitivo, que inicia su aparición alrededor de los 6 años, debe estar totalmente desarrollado en la adolescencia y debe afinarse y sincronizarse culturalmente para garantizar una adecuada modulación conductual. [22]

La evaluación cuantitativa de las funciones ejecutivas utiliza pruebas neuropsicológicas estandarizadas para una aproximación clínica más objetiva y especialmente para investigaciones que puedan ser replicables. Se utilizan pruebas como la de Stroop y de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST), sensible a los daños o a las alteraciones funcionales de la región frontal dorsolateral. El test de fluidez verbal: fonológico - /f /, /a/, /s/, y semántico de animales y frutas que se mide mediante el número de palabras producidas dentro de cada categoría en un minuto. Es considerado una prueba de producción verbal controlada y programada que es sensible a las alteraciones en el funcionamiento de las áreas prefrontales izquierdas. La prueba de conflicto palabra/color o de Stroop, es una prueba que discrimina bien entre personas con daño frontal y normales; lo que se busca es inhibir la tendencia automática y responder de manera controlada mediante la solución de estímulos en conflicto. Esta prueba tiene la limitación en pacientes que no han consolidado el aprendizaje de la lectura porque requiere cierto nivel de lectura automatizada. La figura compleja de Rey, desarrollada por Rey en 1941, es una figura relativamente abstracta formada por múltiples características que deben ser copiadas simultáneamente, así como inmediatamente después de la primera reproducción y a los 30 minutos evalúa el recuerdo libre inmediato y recuerdo libre diferido (copia), siendo también útil para evaluar atención, función visoperceptual y praxia de construcción. [22-23]

X.- Mecanismo de acción del Topiramato en la prevención de la migraña y su efecto sobre las funciones ejecutivas.

El mecanismo de acción de los fármacos antiepilépticos en la prevención de los ataques de migraña es múltiple e incluye la facilitación de la trasmisión gabaérgica, la estabilización de las membranas neuronales, la reducción de la trasmisión excitatoria y atenuación de la inflamación neurogénica al interferir con la trasmisión 5 HT y la trasmisión nociceptiva. [24]

El Topiramato es un fármaco antiepiléptico con efectos neuroestabilizadores que lo hacen útil para la profilaxis de migraña. Actúa bloqueando al receptor glutamatérgico ionotrópico AMPA/Kainato, por lo tanto disminuye el flujo de sodio y calcio a través de la membrana postsináptica y consecuentemente la tasa de despolarización, estabilizando así la membrana neuronal. El efecto sobre el receptor NMDA es nulo. El Topiramato reduce también la actividad de los canales lentos de calcio, refuerza la neurotrasmisión inhibitoria mediada por ácido gama aminobutírico por facilitación del receptor postsináptico $GABA_A$ lo cual incrementa la frecuencia de apertura de los canales de cloro, hiperpolarizando la membrana neuronal y disminuyendo así el umbral excitatorio neuronal. [24]

El Topiramato tiene la capacidad de modular la neurotransmisión excitatoria ya que reduce la depresión cortical extendida y elimina uno de los disparadores del ataque de migraña. Al igual que en la epilepsia, a través de mecanismos múltiples y complementarios de acción, puede interrumpir el ciclo fisiopatológico de la migraña modulando la hiperexcitabilidad cortical que conduce a la depresión cortical extendida a través de la inhibición de la señalización glutamatérgica por las vías aferentes del trigémino, y por la modulación de la señalización nociceptiva a través de los receptores de $GABA_A$ del núcleo caudal del trigémino en el tallo cerebral. Estos mecanismos de inhibición cortical podrían estar también implicados en la disminución de las funciones cognitivas observada en pacientes tratados con Topiramato. [25,26]

Los pacientes epilépticos tratados con Topiramato frecuentemente sufren de deterioro cognitivo en grado variable, particularmente relacionado a memoria de trabajo, enlentecimiento de las habilidades psicomotoras y del lenguaje especialmente sobre fluencia verbal, manifestado por dificultad para encontrar las palabras que se quieren expresar. Por otra parte se ha documentado que la repercusión cognitiva se relaciona más frecuentemente

con la utilización de dosis altas, progresión rápida de la dosificación y politerapia antiepiléptica. [27]

Romigi et al. En un estudio abierto llevado a cabo en 24 pacientes con migraña con edades de 18 a 51 años, en quienes se administró tratamiento profiláctico con Topiramato, demostró mediante la aplicación de pruebas neuropsicológicas para memoria episódica, praxia constructiva, memoria verbal a corto plazo, lenguaje e inteligencia no verbal, una repercusión predominante sobre la función verbal y fonémica tras un período de 8 semanas de tratamiento con dosis de 25 a 100 mg/día. [28]

El Topiramato generalmente tiene buena tolerancia en pacientes epilépticos, pero se asocia con disminución de la concentración y de la fluidez verbal así como disquinesias y labilidad emocional en sujetos sanos y pacientes con epilepsia. Cuando se comparan los efectos cognoscitivos de Topiramato con otros fármacos antiepilépticos como Lamotrigina y AVP en voluntarios sanos, se observa repercusión predominante sobre las áreas de atención, lenguaje y memoria. [29-30]

Salinski y Cols en un estudio realizado en 40 pacientes de 21 a 51 años, en donde se comparan los efectos cognoscitivos de Topiramato y Gabapentina, observó que con la utilización de Topiramato a dosis de 400 mg/día luego de 12 semanas de tratamiento hubo una disminución en la generación de palabras del 42% comparado con la evaluación basal en el test de fluidez verbal, así como disminución en la velocidad de discriminación palabra color (prueba de Stroop). Cambios menos sustanciales se observaron en pruebas que requieren de memorizar palabras. En este estudio no se observaron alteraciones en las pruebas de velocidad motora. [31]

Los efectos del Topiramato sobre la función cognoscitiva también han sido reportados en estudios cuyo objetivo principal es demostrar su eficacia y tolerabilidad como tratamiento en pacientes con migraña, sin hacer una descripción específica de la utilización de pruebas neuropsicológicas. Coppolla et al. [32] en un estudio realizado a 30 pacientes adultos con migraña en tratamiento profiláctico con Topiramato a dosis de 100 a 300 mg/día encontró repercusión en las funciones del lenguaje en el 27% de los casos luego de 6 meses de tratamiento. Aunque el mecanismo a través del cual el Topiramato influye en las funciones del lenguaje no se conoce muy bien, en pacientes epilépticos con afección del lenguaje que

utilizan Topiramato se ha documentado una asimetría en el sistema de neurotrasmisores que hipotéticamente podría conferir gran susceptibilidad de lesión a las áreas del lenguaje particularmente con la utilización de fármacos que poseen residuos de sulfihidrilo como Topiramato y Zonisamida. [33,19]

El deterioro de las funciones cognoscitivas, particularmente sobre las áreas del lenguaje puede estar en relación a su mecanismo de acción, incluyendo su acción sobre receptores NMDA, canales de sodio y calcio sensibles a voltaje y potenciación del receptor GABA. Algunas áreas que se activan durante la exploración neuropsicológica mediante baterías que evalúan funciones del lenguaje, como son la corteza cingulada anterior derecha, la corteza cingulada posterior, cerebelo, tálamo, ínsula, corteza prefrontal y lóbulos temporales, también están involucradas en la elaboración emocional del dolor durante los ataques espontáneos de migraña. Ello supondría que un trastorno como la migraña, en donde están involucradas numerosas áreas corticales y circuitos subcorticales que participan en el procesamiento del dolor y en los procesos conductuales y emocionales, podrían representar un sustrato facilitador para la ocurrencia de los trastornos del lenguaje. [34] Rosman et al. Reportó dos casos de pacientes epilépticos tratados con Topiramato y repercusión sobre la función verbal y memoria visoespacial en los cuales hubo recuperación de dichas funciones luego de 5 semanas del retiro del Topiramato. [35]

XI.- Efectos secundarios del Topiramato.

La mayoría de los efectos secundarios a la administración del Topiramato se producen a nivel de sistema nervioso central. El Topiramato se ha asociado a la aparición de mareo, somnolencia, fatiga, nerviosismo, parestesias, ataxia, náusea y vómitos. Estos síntomas son de leve a moderada intensidad, generalmente aparecen al inicio del tratamiento y suelen remitir con el uso continuado del fármaco. [36,26]

En el ensayo clínico realizado por Lakshmi y colaboradores los efectos secundarios relacionados a la administración de Topiramato fueron: pérdida de peso (0.3 kg como promedio) en 81% de los pacientes, parestesias 23.8%, disminución de la concentración 19% y dolor abdominal en 14.3%. [17] En el estudio realizado por Winner y colaboradores [13] los efectos adversos documentados fueron anorexia 13%, pérdida de peso 10.2% con un promedio de 2.6kg, dolor abdominal 10.2%, parestesias 8.3%, y somnolencia 8.3%. En el

estudio de Hershey [14] el 25% de los pacientes presentaron los siguientes efectos adversos: Cambios cognitivos (12.5%), pérdida de peso (5.6%) y síntomas sensoriales (2.8%).

Efectos relacionados con la dosis:

La disminución de la cifra de Bicarbonato por debajo de 17 mEq/l se ha documentado en 11% de los niños que reciben dosis superiores a 6 mg/kg/día. Dicho efecto está relacionado con nefrocalcinosis y formación de cálculos renales en pacientes con tratamiento crónico con Topiramato. El riesgo de acidosis metabólica grave incrementa sustancialmente en pacientes con enfermedades concomitantes como Insuficiencia renal crónica, enfermedades pulmonares crónicas, diarrea aguda o asociado a fármacos que inhiben la anhidrasa carbónica como Zonisamida o acetazolamida. [36]

Efectos idiosincráticos.

El Topiramato puede producir miopía con glaucoma de ángulo cerrado con síntomas que pueden ocurrir dentro del primer mes de iniciado el tratamiento e incluyen disminución de la agudeza visual y dolor ocular. Cabe mencionar que dicho efecto es poco frecuente y solo existen algunos casos publicados en la literatura. La aparición de glaucoma es indicación de suspender la medicación con TPM. [37]

Se ha relacionado a la administración del Topiramato con oligohidrosis e hipertermia con síntomas que incluyen disminución o ausencia de sudoración, elevación de la temperatura corporal y rubor facial. La mayoría de los reportes han sido en niños que habitan en climas muy cálidos. La aparición de erupción cutánea relacionada con la administración es un efecto que se relaciona con la predisposición del paciente en quien se administra y no con la dosis. [36]

JUSTIFICACIÓN

El impacto sobre la calidad de vida en pacientes con episodios frecuentes de migraña hace necesaria la instalación de un tratamiento preventivo. La terapia con Topiramato ha demostrado ser eficaz y segura en ensayos clínicos aleatorizados doble ciego como medida preventiva en el tratamiento de la cefalea migrañosa, disminuyendo algunas de las características clínicas de la migraña como son: La duración, la frecuencia y la intensidad de los ataques, no obstante también el tratamiento implica repercusión sobre las funciones ejecutivas. Dichos efectos se han estudiado más frecuentemente en series de pacientes adultos y con epilepsia.

Existen pocos estudios dirigidos en población pediátrica acerca del impacto sobre las funciones ejecutivas provocado por Topiramato en el tratamiento profiláctico de migraña, ello supone un desconocimiento en nuestra población del grado de repercusión sobre dichas funciones al iniciar y mantener dicha terapia comparado con los beneficios ofrecidos de ésta. Esto hace necesario determinar la repercusión del Topiramato sobre las funciones ejecutivas en la Población Mexicana mediante la utilización de baterías neuropsicológicas estandarizadas que evalúen cuantitativamente las funciones ejecutivas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La migraña en la edad pediátrica se caracteriza dolor que puede ir de moderado a severo, que se presenta de forma recurrente a menudo acompañado por náusea, vómito, sonofobia y fotofobia. Algunas migrañas suelen ser precedidas por aura sin embargo el aura es infrecuente en la etapa pediátrica. Los pacientes con migraña a menudo sufren episodios frecuentes e incapacitantes y requieren de cambios en su estilo de vida y del uso de analgésicos en grandes cantidades. La intensidad y la frecuencia de estos episodios en la población pediátrica condicionan incapacidad y falta de rendimiento tanto en las actividades lúdicas y sociales como en el aprovechamiento escolar.

Muchos de estos pacientes ameritan tratamiento profiláctico para migraña con el objetivo de reducir la frecuencia, intensidad y duración de los ataques de migraña. La terapia profiláctica puede reducir de manera importante la frecuencia de los episodios de migraña, sobretodo cuando se utiliza en combinación con terapia abortiva. Aunque los agentes preventivos para migraña han demostrado ser útiles en adultos, existen pocos estudios en pacientes pediátricos con los que se pueda establecer su eficacia y tolerabilidad.

La utilización del Topiramato para la prevención de la migraña se ha relacionado con un grado variable de repercusión sobre las funciones ejecutivas de lenguaje, atención y praxia constructiva; efectos que están relacionados con la dosis y el tiempo de administración del tratamiento. Thompson evaluó el efecto del Topiramato sobre las funciones cognoscitivas en un grupo 18 pacientes epilépticos comparado con control, mediante la aplicación de pruebas neuropsicológicas basales y consecutivas, encontrando repercusión significativa principalmente sobre fluidez verbal ($p < 0.001$). [33]

La mayoría de los estudios en población pediátrica relacionados con la eficacia y tolerabilidad del tratamiento profiláctico para migraña no hacen una descripción detallada de las áreas cognoscitivas afectadas, aún cuando utilizan pruebas neuropsicológicas. Es decir, expresan de forma muy subjetiva la afección de las funciones ejecutivas como efecto relacionado con la administración de Topiramato. Se

dispone de pocos estudios dirigidos a población pediátrica que evalúen este efecto en pacientes con migraña y la mayoría están realizados en pacientes con epilepsia. [32]

PREGUNTA DE INVESTIGACION

CUALES SON LAS CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA MIGRAÑA EN POBLACION PEDIATRICA Y CUAL ES LA REPERCUSION SOBRE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS DE LA TERAPIA PROFILÁCTICA CON TOPIRAMATO.

Objetivo General:

Evaluar las características clínicas de los pacientes pediátricos con migraña así como el grado de repercusión sobre las funciones ejecutivas que tiene la terapia profiláctica con Topiramato.

Objetivos Específicos:

1.-Evaluar las características clínicas de la migraña pediátrica bajo tratamiento profiláctico con Topiramato.

2.-Determinar cuantitativamente, mediante la aplicación de pruebas neuropsicológicas estandarizadas el efecto sobre las funciones ejecutivas de la terapia profiláctica con Topiramato en pacientes pediátricos con migraña.

Hipótesis:

Las características clínicas de la migraña en Población del INP son similares a las reportadas en la literatura.

La utilización del Topiramato como tratamiento profiláctico de la migraña en pacientes pediátricos tiene repercusión sobre las funciones ejecutivas.

METODOLOGÍA

***Diseño y Tipo de estudio**:*

Estudio de cohorte abierta prospectiva.

a) De acuerdo a la intervención del investigador: Cuasiexperimental (Ensayo antes-después).

b) De acuerdo a la medición del fenómeno en el tiempo: Longitudinal.

c) De acuerdo a la captación de la información: Prolectivo.

d) De acuerdo a la dirección del análisis (De causa a efecto): Prospectivo

e) De acuerdo al conocimiento de la maniobra de intervención: Abierto.

Características de la población de estudio:

Criterios de inclusión:

1. Sujetos con diagnóstico de migraña con aura o sin aura de edad mayor a 8 años y menor de 18 años, con peso adecuado para su edad y talla determinado mediante valores percentilares estandarizados para cada edad.
2. Pacientes con 3 o más ataques de migraña mensuales.
3. Pacientes con menos de 3 ataques de migraña mensuales pero que alguno de los episodios se acompañe de algún grado de incapacidad.
4. Que sean residentes del Distrito Federal y zona conurbada.
5. Que no sean derechohabientes de otras instituciones de salud.
6. Pacientes del Instituto Nacional de Pediatría referidos de todos los servicios al Servicio de consulta externa de Neurología del mismo instituto.
7. Pacientes que no hayan utilizado tratamiento profiláctico para migraña en los últimos 4 meses.
8. Pacientes con capacidad de lectura y escritura (necesaria para la aplicación de la prueba conflicto palabra color de Stroop).
9. Pacientes sin trastornos psiquiátricos asociados, abuso de drogas o terapia neuroléptica.
10. Pacientes sin epilepsia o discapacidad motora.
11. Pacientes con CI total igual o superior a 70 determinado mediante la prueba de WISC.
12. Pacientes de 8 a 11 años con carta de consentimiento informado.

13. Pacientes mayores de 12 años y menores de 18 años con carta de consentimiento y asentimiento informado (Se utilizará carta de consentimiento y asentimiento informado en los pacientes mayores de 8 años capaces de comprender el contenido de la carta de asentimiento).

Criterios de exclusión:

Pacientes que abandonen el tratamiento antes del período de evaluación clínica establecido para este estudio.

1. Pacientes que no acudan a las citas mensuales de vigilancia y provisión de medicamento.
2. Pacientes con diagnóstico previo de glaucoma, falla renal, enfermedad pulmonar crónica.

Criterios de eliminación

1. Fallecimiento.
2. Aparición de erupción cutánea durante el período de eliminación del Topiramato.
3. Pacientes con datos clínicos de elevación de la presión intraocular como miopía, ambliopía o dolor ocular que sugieran la aparición de glaucoma.
4. Pacientes que desarrollen alguna enfermedad sistémica concomitante durante el proceso de evaluación que pudiese afectar la evaluación.
5. Decisión del paciente o de su tutor de no continuar participando en el estudio.

Tamaño de la Muestra

Para el cálculo del tamaño de la muestra se consideraron los datos del servicio de Neurología. Los datos utilizados son la frecuencia de pacientes con migraña atendidos en el ultimo año por el servicio, n= 93, de los cuales solo el 50% cumplen los criterios de inclusión del presente estudio. Considerando además lo reportado por Lakshmi [17] que la prevalencia observada de alteraciones en las funciones ejecutivas en pacientes tratados con Topiramato es del 19%.

Definimos un valor $Z\alpha = 0.05$, un valor $1-\beta = 0.80$, para una hipótesis de dos colas. Los cálculos fueron realizados con el paquete *tamaño de la muestra* versión 1.1 mediante la rutina para la estimación puntual de la prevalencia para estudios de Cohorte. De acuerdo a los datos anteriores el número de sujetos a estudiar, incluyendo la corrección por las no respuestas, las pérdidas y los abandonos (20%) es de 15.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis Univariado.

Variables Cuantitativas: En el caso específico de las variables de los marcadores biológicos y clínicos (edad, frecuencia de la migraña, duración en horas) de los pacientes serán variables cuantitativas (discretas y continuas). Se observará su distribución mediante el gráfico Tallo y Hoja y se comprobara su normalidad mediante la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Si alguna de estas variables tuviera una distribución sesgada, se utilizará la transformación logaritmo neperiano (Ln), para lograr una aproximación a la distribución normal; se buscará su distribución, media, mediana, DE, valores mínimos y máximos.

Se describirán los resultados estandarizados y normalizados totales así como en las subescalas de cada prueba utilizada *Escala de inteligencia para niños de Wechsler (WISC-R), Prueba de conflicto palabra color: Test de Stroop, Test de las tarjetas de Wisconsin, Test de fluidez verbal y Test de la figura compleja de Rey-Osterrieth* [38-42]

Variables Cualitativas: Consistirá en la revisión de la distribución y frecuencias simples de cada una de las variables categóricas, área de localización, intensidad del dolor, tipo de dolor, frecuencia, pródromos, factores desencadenantes y síntomas acompañantes.

En el caso de los niños que salgan alterados en alguna de las pruebas *Escala de inteligencia para niños de Wechsler (WISC-R), Prueba de conflicto palabra color: Test de Stroop, Test de las tarjetas de Wisconsin, Test de fluidez verbal y Test de la figura compleja de Rey-Osterrieth.* Se analizarán cualitativamente cada subescala para poder inferir la zona cerebral afectada de acuerdo a los puntajes de cada categoría; de esta manera los pacientes con lesiones hemisféricas cerebrales izquierdas o difusas presentan puntuaciones bajas en todos los subtest. [38-42]

METODOLOGIA DEL ESTUDIO

Se está realizando un estudio de cohorte abierta prospectivo longitudinal en el Instituto Nacional de Pediatría que tiene como objetivo principal determinar la repercusión sobre las funciones ejecutivas de la utilización de la terapia profiláctica para migraña con Topiramato y evaluar las características clínicas de la migraña en la población pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría. La selección de los pacientes se realizó de acuerdo a los criterios de inclusión establecidos, previa lectura y firma de la carta de consentimiento informado diseñada para este estudio, así como carta de asentimiento en aquellos en los pacientes mayores de 6 años que tengan capacidad de comprender los procedimientos a realizarse.

Una vez obtenido el consentimiento y/o asentimiento informado, en la primera visita se determina mediante una escala de inteligencia revisada (WISC R) el coeficiente intelectual (CI) de los sujetos de investigación y se incluyen únicamente aquellos pacientes con un CI superior a 70. Una vez determinado si el sujeto tiene CI superior a 70 se realiza una primera evaluación clínica que tiene como objetivo recoger las características clínicas de la migraña en la hoja de captura de datos especialmente diseñada para este estudio, tomando en cuenta las características clínicas predominantes. Se está llevando a cabo también en esta primera visita el registro de la historia clínica completa, así como la parte correspondiente en la hoja de registro (Ver anexos) a datos sociodemográficos. Se aplican 4 baterías neuropsicológicas (Prueba de fluidez verbal, prueba de Stroop, prueba de tarjetas de Wisconsin y figura compleja de Rey) para determinar la funciones ejecutivas de los pacientes y tener un registro basal. Posterior a la aplicación de estas pruebas se inicia la farmacoterapia preventiva para migraña con Topiramato utilizando la experiencia del estudio de Lakshmi [17] con una dosis inicial de 25 mg e incrementos cada semana de 25 mg hasta llegar a una dosis final de 100 mg al día. Después de 12 semanas de mantenimiento realizando una evaluación neuropsicológica final mediante la aplicación de la prueba de Stroop, figura compleja de Rey, Wisconsin y fluidez verbal.

Al término del período de titulación de la dosis (4 semanas) y un período de mantenimiento de 12 semanas llevará a cabo una segunda evaluación neuropsicológica. Se realiza una evaluación integral del paciente al inicio del tratamiento y se registra en una hoja de captura las características clínicas de la migraña (ver anexos), incluyendo localización, intensidad, duración, tipo de dolor, frecuencia, pródromos, factores desencadenantes y síntomas acompañantes. Durante el período de titulación y mantenimiento se tiene

comunicación permanente entre el investigador y el paciente vía telefónica y además se dará una cita mensual que tendrá como objetivo vigilar la correcta administración del medicamento y vigilar la aparición de posibles efectos adversos relacionados con la administración del Topiramato. Asimismo se dan datos de alarma a los familiares acerca de los efectos secundarios relacionados con la administración del Topiramato. Son esperados durante el período de titulación de la dosis y durante el mantenimiento efectos secundarios como somnolencia, hiperoxia, nerviosismo y parestesias, se explica al familiar acerca de la transitoriedad de dichos efectos sin que esto sea motivo de suspender el fármaco. No obstante es motivo de suspensión del Topiramato y salida del paciente del estudio, efectos como erupción cutánea o síntomas de hipertensión intraocular.

Resumen de la metodología del estudio

Evaluación inicial.	Titulación de la dosis de Topiramato (4 semanas)				Mantenimiento (12 semanas)	Evaluación final.
Ingreso al estudio: Evaluación clínica inicial y aplicación de Prueba de inteligencia de WISC. Paciente que reúne criterios de inclusión. Información al paciente y firma de carta de consentimiento y/o asentimiento. Aplicación de prueba Stroop, Fluidez Verbal, Figura compleja de Rey y tarjetas de Wisconsin. Inicio de la Terapia con TPM al final de la evaluación neuropsicológica inicial.	100mg 75mg 50mg 25mg					
	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4:	Periodo de mantenimiento de 12 semanas.	Evaluación Final. Evaluación neuropsicológica subsecuente: prueba de Stroop, fluidez verbal, figura compleja de Rey y tarjetas de Wisconsin.
	Comunicación permanente con el familiar vía telefónica con los investigadores. Cita de vigilancia mensual para supervisar la administración del Topiramato y aparición de efectos adversos.					

DESCRIPCIÓN DE LOS INSTRUMENTOS

Baterías neuropsicológicas:

I. Escala de inteligencia para niños de Wechsler revisada (WISC-R)

La escala de inteligencia para niños de Wechsler, WISC-R es una versión revisada en 1974 actualizada y revisada de la escala de 1949 (WISC). Está constituida, como lo estaba el WISC, por doce subtests, seis en la escala verbal y seis en la escala manipulativa. [38]

Escala verbal

1. Información. Evalúa la información que el sujeto puede adquirir tanto a través de la educación formal, en la escuela, como informal, en el ambiente en el que se desenvuelve.

2. Semejanzas. Mide la habilidad para seleccionar y verbalizar las relaciones entre dos conceptos, el pensamiento asociativo y la capacidad de abstracción verbal.

3. Aritmética. Evalúa la habilidad para utilizar conceptos numéricos abstractos, operaciones numéricas y la capacidad de atención y concentración.

4. Vocabulario. Requiere que el sujeto diga el significado de 32 palabras de dificultad creciente. Refleja el nivel de educación, la capacidad de aprendizaje y el ambiente en el que se desenvuelve el sujeto.

5. Comprensión. El sujeto debe explicar qué haría en determinadas circunstancias o por qué se siguen determinadas prácticas. Evalúa el juicio práctico, el sentido común y la adquisición e interiorización de elementos culturales.

6. Dígitos. (Prueba verbal complementaria). La tarea del sujeto es repetir una serie de dígitos que se le presentan oralmente. Evalúa la memoria auditiva inmediata y la capacidad de atención y resistencia a la distracción.

Escala de ejecución.

1. Figuras incompletas. La tarea del sujeto es indicar qué parte de los dibujos presentados es la que falta. Requiere la identificación de objetos y utensilios familiares y el aislamiento de los aspectos esenciales de los no esenciales.

2. Historietas. La tarea del sujeto es disponer las tarjetas en una secuencia determinada para que relaten o reflejen una historia. Evalúa la percepción, la integración visual de una serie de elementos presentados secuencialmente y su síntesis en un conjunto inteligible.

3. Cubos. En este subtest el sujeto debe construir con cubos unos dibujos, de complejidad creciente. Evalúa la capacidad para analizar, sintetizar y reproducir dibujos geométricos abstractos.

4. Rompecabezas. La tarea consiste en ensamblar una serie de figuras, que se presentan cortadas en trozos, para formar una figura completa, dentro de un tiempo límite. Mide la capacidad para sintetizar un objeto conocido a partir de sus partes. Requiere capacidad de síntesis visual, coordinación visomotora y capacidad para trabajar imaginando lo que está construyendo.

5. Claves. La tarea del sujeto es completar, con los símbolos adecuados, los dibujos o dígitos que se le presentan. Evalúa sobre todo la destreza visomotora, el manejo de lápiz y papel y la capacidad de aprendizaje asociativo.

6. Laberintos. (Prueba manipulativa complementaria). La tarea es encontrar la salida del laberinto, señalándola con un lápiz. Mide la coordinación visomotora, la rapidez y la capacidad de planeamiento y previsión.

La prueba requiere para su aplicación de 50 a 75 minutos, se debe aplicar en un lugar con adecuada ventilación e iluminación. Después de obtener una puntuación natural para cada subescala se realizará mediante las tablas de conversión de puntuación natural a puntuación normalizada, una vez obtenida la puntuación normalizada mediante las tablas correspondientes de conversión se determinará el CI verbal, de ejecución y total. Se

incluyeron pacientes con un CI total igual o superior a 70 en este estudio. El objetivo de aplicar la escala de Inteligencia de Wechler es determinar el CI como criterio de inclusión en esta investigación. Se tomó como rango de normalidad de CI total, así como para las subescalas verbal y ejecutiva a una puntuación de 70 a 110. [38]

II. Prueba de conflicto palabra color (Prueba de Stroop).

La prueba de Stroop [39] de colores y palabras se desarrolló a partir de investigaciones de los primeros psicólogos experimentales que observaron que la identificación de colores era siempre más lenta en adultos que sabían leer que la lectura de los nombres de colores. El primer informe publicado por Cattell en 1886 estimó que las palabras se podían leer e identificar en ¼ de segundo mientras que la identificación de un tono de color requería un tiempo dos veces más largo. Cattel atribuyó esta diferencia a la idea de que ver y nombrar una palabra era una asociación automática mientras que nombrar un tono de color era producto de un esfuerzo consciente para elegir y decidir el nombre del mismo. Stroop en 1935 sugirió que la diferencia entre ambas tareas era debida a que los colores estaban asociados a una variedad de respuestas de tipo conductual, la lectura. Con el fin de facilitar el estudio de las relaciones entre colores y palabras, Stroop diseñó el test que ha llegado a ser conocido como Test Stroop de colores. Los estímulos del Stroop activan un proceso automático de respuesta verbal que interfiere con el nombramiento de los colores aprendido conscientemente, afectan por tanto, a niveles básicos, a la capacidad del sujeto para clasificar información de su entorno y reaccionar selectivamente a esa información.

La versión normalizada del test de Stroop consta de 3 láminas, conteniendo cada una 100 elementos distribuidos en cinco columnas de 20 elementos. La primera lámina está formada por las palabras “ROJO”, “VERDE” y “AZUL”, ordenadas al azar e impresas en tinta negra en una hoja de tamaño A4. No se permite que la misma palabra aparezca dos veces seguidas en la misma columna. La segunda lámina consiste en 100 elementos iguales (“XXXX”) impresos en tinta azul, verde o roja. El mismo color no aparece dos veces seguidas en la misma columna. Los colores no siguen el mismo orden de las palabras de la primera lámina. La tercera lámina consiste en las palabras de la primera lámina impresas en los colores de la segunda mezcladas ítem por ítem. El primer ítem es el color del ítem 1 de la primera lámina impreso en tinta del color del ítem 1 de la segunda lámina, no coincide en ningún caso el color de la tinta con el significado de la palabra.

Para la aplicación del test se entregan al sujeto las tres láminas en el orden mencionado en la descripción previa y se registra en el caso de la primera lámina la cantidad de palabras que el sujeto puede leer durante 45 segundos. En la segunda lámina la cantidad de colores que puede nombrar durante 45 segundos y en la tercera lámina la cantidad colores que puede pronunciar (de la tinta) sin tener en cuenta el significado de la palabra.

Las puntuaciones directas de cada lámina se analizan por separado y se comparan con un valor de referencia para la edad. Se obtendrá también el patrón de interferencia para la tercera lámina (palabra-color). El patrón de interferencia se obtiene de la suma del tiempo de leer una palabra más el tiempo de nombrar un color mediante el resultado de dividir el puntaje de la lámina uno (lectura de palabras) entre 45 segundos (tiempo del test) y el puntaje de la lámina dos (nombramiento de colores) entre 45 segundos. Siendo también éste patrón de interferencia diferente para cada edad. De esta manera se obtiene la puntuación natural o directa y posteriormente se convierte mediante la tabla de puntuación (T) al puntaje estandarizado de acuerdo a edad. Puede inferirse la zona cerebral afectada de acuerdo a los puntajes de cada categoría; de esta manera los pacientes con lesiones hemisféricas cerebrales izquierdas o difusas presentan puntuaciones bajas en todos los subtest.

Los pacientes con prueba de palabra normal y prueba de color y conflicto palabra color bajo presentan muy probablemente lesiones prefrontales aisladas. Se hará un análisis cualitativo en caso de que los pacientes presenten puntuación baja de cualquiera de las categorías de la prueba para tratar de identificar el área cerebral involucrada en la disfunción. Se considera a esta prueba dentro de la normalidad al obtenerse un puntaje superior a 50 en todas las subcategorías. Es importante mencionar que las puntuaciones establecidas como normales para la edad pediátrica se determinaron mediante el ajuste estadístico en valores de la población adulta y no son el reflejo de estudios dirigidos específicamente en niños, por lo tanto la determinación de normalidad será evaluada con cautela haciendo una correlación con el resto de las pruebas neuropsicológicas aplicadas en la población a incluirse en este proyecto [39]

III. Prueba de las tarjetas de Wisconsin.

La prueba de las tarjetas de Wisconsin [40] fue originalmente desarrollada para evaluar la capacidad de reconocimiento abstracto así como para cambiar estrategias cognitivas en respuesta a cambios ambientales de contingencia. Se utiliza para medir la función ejecutiva y requiere de la capacidad del sujeto de desarrollar y mantener una estrategia de solucionar el problema de forma sostenida ante diferentes condiciones de estímulo para llevar a cabo la meta planteada. Requiere por lo tanto de la búsqueda organizada de una estrategia de planeación para llevar a cabo el objetivo.

El test de tarjetas de Wisconsin se compone de 4 tarjetas de estimulación y 128 tarjetas de respuesta que muestran figuras de varias formas (Cruces, círculos, triángulos y estrellas) en colores rojo azul, amarillo o verde. Se colocan las 4 tarjetas de estímulo se ordena al paciente que las ordene. El principio de la prueba es cambiar los estímulos y hacer que el paciente ordene las tarjetas de acuerdo a forma, número o color, de tal manera que la estrategia del paciente para ordenar las cartas tendrá que cambiar y éste podrá hace una fila de cartas verdes, otra azul, roja o amarilla. En un ejercicio posterior podrá hace una fila de cartas de estrellas otra de cruces, otra de círculos y una más de triángulos para posteriormente hacer 4 filas una de unos, dos, tres y cuatros. Se da un puntaje finalmente de acuerdo a la edad del paciente el número de errores obtenidos en cada ítem. El rango normal para esta prueba se establece entre 40 y 54 puntos, considerándose una puntuación menor de 40 como baja, normal de 40 a 54 y superior una puntuación mayor a 54. [34]

IV. Prueba de fluidez verbal.

La prueba de fluidez verbal [41] tiene a su vez dos subcategorías. La fluidez verbal semántica y la fluidez verbal fonológica. Para calificar la fluidez verbal semántica se pide al paciente que pronuncie todos los nombres de animales que recuerde dando un minuto para realizar la tarea, si el paciente se detiene antes de completar los 30 segundos se le motiva a seguir: Por ejemplo, se le pregunta ¿Qué otro animal conoce?, luego de un minuto se suspende la prueba. Se califica el número de intrusiones, perseveraciones y el total de la siguiente forma:

Las intrusiones con entendidas como los nombres que no sean de animales. Las perseveraciones son entendidas como los nombres que hayan sido previamente

mencionados. El total semántico es el número total de palabras reportadas en la categoría semántica. Sólo se califican las respuestas correctas. No se toman en cuenta las repeticiones o nombres derivados (por ejemplo, decir perro, perrito), ni las categorías supraordinadas por ejemplo decir pájaros, peces, insectos, mamíferos. No se toman en cuenta las intrusiones.

La fluidez verbal fonológica consiste en pedir al paciente que pronuncie todas las palabras que recuerde inicien con una letra determinada (por ejemplo palabras que inicien con la letra P), sin que sean nombres propios o palabras derivadas (por ejemplo pan, panadería). Si el paciente dice algún nombre propio se le recuerda que no se aceptan nombres de personas. Finalmente se califica número de intrusiones, perseveraciones y total de la siguiente manera.

Las intrusiones son entendidas como aquellas palabras mencionadas por la persona que no inicien con la letra que se le pidió.

Las perseveraciones son entendidas como las palabras que haya mencionado de manera repetida.

El total fonológico se califica con el número total de palabras reportadas en la categoría fonológica. Solo se califican respuestas correctas sin tomar en cuenta las intrusiones, perseveraciones, nombres propios, ni palabras derivadas. Se establece como punto de normalidad un rango de 7 a 13, se consideró una puntuación baja menor de 7 y puntuación superior mayor a 13. [41]

V. Figura compleja de Rey.

El test de la figura compleja de Rey-Osterrieth, diseñada por Rey en 1941 para investigar tanto la organización perceptual como la memoria visual en individuos con lesión cerebral, consiste en una figura geométrica compleja multicompartimental monocroma, que el sujeto ha de memorizar para reproducirla después de 3 minutos. Consta de 18 unidades de análisis que se evalúan para detectar errores en la localización, rotación, repetición, distorsión, error de ángulo, trazado, tamaño, sustitución de figura y confabulación. Obteniendo un puntaje final que dependerá de la edad del paciente. La figura compleja de

Rey ha sido validada en la población mexicana. De acuerdo con la puntuación total se sitúa de acuerdo a la edad a cada paciente dentro de la desviación estándar correspondiente, para fines de este trabajo de investigación se calificará a la figura compleja de Rey únicamente como normal o anormal. [42]

DEFINICION DE VARIABLES (Pruebas neuropsicológicas)

Variable	Definición operacional	Nivel de Medición
Edad	Meses transcurridos desde el momento de la concepción hasta el momento de la inclusión del paciente en la investigación.	Cuantitativa discreta
Género	Caracterización fenotípica femenino o masculino.	Nominal
Escolaridad	Grado de escolaridad que tiene el paciente al momento del estudio expresado en años cursados de educación primaria, secundaria o preparatoria.	Cuantitativa discreta
Antecedente familiar de migraña.	Antecedente de un familiar en primer grado con diagnóstico de migraña de cualquier tipo.	Nominal.
Puntuación de CI verbal.	Puntuación normalizada obtenida mediante la puntuación natural del Test de WISC revisado.	Cuantitativa discreta
Puntuación CI de ejecución.	Puntuación normalizada obtenida en base a la puntuación natural del Test de WISC revisado.	Cuantitativa discreta.
Puntuación de CI total.	Puntuación de CI Total normalizado obtenido mediante la puntuación natural del test de WISC revisado.	Cuantitativa discreta.
Puntaje para la lámina de palabras del test de Stroop.	Obtenido mediante la calificación total para la lámina de palabras del test de Stroop.	Cuantitativa discreta.
Puntaje para lámina de color del test de Stroop.	Obtenido mediante la calificación total de la lámina de colores del test de Stroop.	Cuantitativa discreta.
Puntaje pala la lámina de palabra-color del test de Stroop.	Obtenido mediante la calificación total de la lámina de palabra color del test de Stroop.	Cuantitativa discreta.
Puntaje de interferencia del test de Stroop.	Obtenido mediante la determinación de la interferencia del test de Stroop una vez calificadas las láminas de palabra, color y palabra color.	Cuantitativa de rango.
Puntuación t del test de tarjetas de Wisconsin.	Obtenido mediante la calificación total de aciertos y errores de la prueba de tarjetas de Wisconsin traspolada a tabla normalizada para cada grupo de edad.	Cuantitativa discreta.
Porcentaje de Errores de tarjetas de Wisconsin	Obtenido mediante la calificación del número de errores en la Prueba de tarjetas de Wisconsin.	Cuantitativa contínua.
Porcentaje de respuestas perseverativas.	Obtenido mediante la calificación del número de respuestas perseverativas de la prueba de Wisconsin.	Cuantitativa discreta.
Puntuación total de la prueba de fluidez verbal semántica.	Obtenida mediante la calificación del número de palabras nombradas en un minuto para cada categoría.	Cuantitativa discreta.
Puntuación total fluidez verbal fonológica.	Obtenida mediante la calificación del número de palabras nombradas en un minuto para cada categoría.	Cuantitativa discreta
Puntuación (Copia y memoria) de la figura compleja de Rey.	Obtenido mediante la calificación total obtenida después de la aplicación del test de la figura compleja de rey tanto para copia como para memoria.	Cuantitativa discreta.

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

De acuerdo a lo establecido en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en el artículo 17 fracción II se considera al presente estudio de investigación con riesgo mínimo. [43]

De acuerdo a la guía internacional de buenas prácticas clínicas [44], se solicitó la firma de consentimiento informado de Padres o tutores por escrito así como carta de asentimiento. En pacientes mayores de 8 años con capacidad de comprender los procedimientos a realizarse también se solicitó carta de asentimiento.

El presente trabajo de investigación se sometió a revisión y fue aprobado por las comisiones de investigación y ética del Instituto Nacional de Pediatría de la Secretaría de salud otorgándose el número de registro 69/2009 en el mes de Diciembre del 2008.

RESULTADOS

Los resultados que se presentan a continuación corresponden a la primera evaluación neuropsicológica que fue realizada al ingreso de los pacientes al proyecto: **"CARACTERISTICAS CLINICAS EN PACIENTES PEDIATRICOS CON MIGRAÑA Y REPERCUSION DEL TRATAMIENTO PROFILACTICO CON TOPIRAMATO SOBRE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS"** y corresponden a las pruebas de:

- ✓ *Escala de inteligencia de Wechler revisada para pacientes pediátricos*
- ✓ *Prueba de Stroop*
- ✓ *Prueba de Wisconsin*
- ✓ *Prueba de fluidez verbal*
- ✓ *Figura compleja de Rey*

Actualmente se han incluido a un total de 10 pacientes en el período comprendido de Diciembre del 2008 a Febrero del 2009, 8 del género femenino y 2 del género masculino, 1 con migraña con aura y 9 con migraña sin aura. El rango de escolaridad es de 3 a 9 años cursados. La edad de los pacientes fue de 108 a 207 (Promedio 152.7) meses en el momento de la primera evaluación. Para cada prueba aplicada se encontraron los siguientes resultados.

ESCALA DE INTELIGENCIA PARA NIÑOS DE WECHSLER

Se aplicó a 10 pacientes determinándose CI verbal, CI Ejecutivo y CI total. El rango de CI Total fue de 70 mínimo y 111 máximo (Promedio 98.5). (Cuadro 1) Se encontró que el 90% de la población hasta el momento estudiada tiene una puntuación normal y 10% tiene un CI superior a 110 (Sobresaliente). (Cuadro 2)

En la escala verbal se evaluaron las siguientes subescalas: información, semejanzas, aritmética, vocabulario, comprensión, dígitos y figuras incompletas encontrándose a la totalidad de la población estudiada con una puntuación mínima de 69 y máxima de 111 (promedio de 95.3). (Cuadro 1) El 10% de los pacientes tuvo un CI verbal bajo, 80% un CI Verbal normal y el 10% un CI Verbal superior. (Cuadro 2)

En la escala ejecutiva se evaluaron las siguientes subescalas: figuras incompletas, historietas, cubos, rompecabezas, claves y laberintos encontrándose un rango de puntuación total de CI Ejecutivo de 74 a 109. Se encontró al 100% de la población dentro de la normalidad. (Cuadros 1 y 2)

PRUEBA CONFLICTO PALABRA COLOR DE STROOP

En la prueba de Stroop para palabra el puntaje t mínimo fue de 33 y el máximo de 64 (Promedio de 43.9). El 80% de la población tuvo una puntuación baja y un 20% una puntuación normal. En la Prueba de Stroop para color el puntaje t mínimo fue 27 y el máximo de 53 (Promedio de 38.5) encontrándose al 90% de los pacientes con una puntuación baja y solo un 10% con puntaje normal. (Cuadros 3 y 4)

En la subcategoría palabra-color el rango de puntuación mínimo fue 31 y el máximo 65 (media de 43.1). El 80% de los pacientes tuvo una prueba baja y solo un 20% normal.

En la subcategoría de interferencia el puntaje mínimo fue de 40 y el máximo 70 (promedio de 54.1) mediana de 54 y DE de 9.84. El 80% de la población tuvo una puntuación baja y 20% normal. (Cuadros 3 y 4)

PRUEBA DE WISCONSIN

Se aplicó la prueba de tarjetas de Wisconsin en todos los pacientes y se obtuvo una puntuación t del nivel conceptual, porcentaje de errores perseverativos y porcentaje de respuestas perseverativas. Se obtuvieron los siguientes resultados en cada subcategoría. (Cuadro 3)

- *Prueba de Wisconsin (Nivel conceptual):* La puntuación mínima en el total de los pacientes fue de 30 y la máxima de 56 (Promedio de 46.1), el 20% de los pacientes obtuvo una puntuación baja, 70% normal y 10% superior (Cuadros 5 y 6).

- *Prueba de Wisconsin porcentaje de errores:* La puntuación t mínima fue de 28 y la máxima de 61, media de 46.5, mediana de 47 y desviación estándar de 9.24. El 20% de la población tuvo una puntuación baja, el 80% una puntuación normal y el 20% una puntuación superior. (Cuadros 5 y 6)

- *Prueba de Wisconsin porcentaje de respuestas perseverativas.*

  La puntuación t mínima fue de 32 y la máxima de 63 (promedio de 47). El 20% de la población estudiada tuvo una puntuación baja, el 50% normal y el 30% superior. (Cuadros 5 y 6)

PRUEBA DE FLUIDEZ VERBAL

Se aplicó la prueba de fluidez verbal *subcategoría semántica y fonológica* encontrándose lo siguiente:

- *Prueba de fluidez verbal semántica:* La puntuación mínima fue de 10 y la máxima 19 para los 10 pacientes estudiados (promedio de 12.5). El 80% de los pacientes tuvo una puntuación normal y 20% tuvo una puntuación superior. (Cuadros 7 y 8)
- *Prueba de fluidez verbal fonológica:* La puntuación mínima fue de 5 y la máxima de 11, promedio de 8.6. El 90% de los pacientes tuvo una puntuación normal y el 10% de los pacientes obtuvo una puntuación baja. (Cuadros 7 y 8)

FIGURA COMPLEJA DE REY

Se analizó la construcción de la figura de Rey Osterrieth en cada paciente realizando una puntuación total de los elementos tanto en copia como en memoria, en la modalidad de copia de la figura compleja de Rey se observó 80% los pacientes con prueba normal y 20% con prueba anormal. Para la modalidad de memoria se observó 70% de puntuación normal y 30% de puntuación anormal. (Cuadro 9)

DISCUSION

El género principalmente afectado en el grupo hasta ahora incluido en esta investigación es el femenino con una proporción 5:1 lo cual es similar a lo reportado en la literatura. [1] Todos los pacientes presentan un coeficiente intelectual igual o superior a 70 con un promedio de coeficiente intelectual total de 94.6. En un estudio de cohorte realizado por Karen y colaboradores en el cual se dio seguimiento a 114 pacientes con diagnóstico de migraña, realizando evaluación de Coeficiente intelectual (CI) mediante prueba inteligencia de Wechler a los 7, 9, 10, 11 y 13 años de edad, se encontró una disminución significativa del CI verbal comparado con grupos de control con diagnóstico de cefalea tensional y pacientes sanos; ello sugiere una disminución a lo largo de la vida del nivel de inteligencia en pacientes migrañosos que no se asocia con el tratamiento farmacológico utilizado y que pudiera estar relacionado a disfunción cortical del lóbulo frontal o también con factores externos como la pérdida de oportunidades educativas ocasionados por el grado de incapacidad asociado a la frecuencia y la severidad de los ataques. [45]

Es importante señalar que aunque se ha utilizado como criterio de inclusión en este estudio un rango de CI total igual o superior a 70; (No se tomó en consideración como criterio de inclusión el CI verbal) el 90% de los pacientes supera los 84 puntos de CI verbal solo determinándose una puntuación baja en 10% de los pacientes. Aunque en el estudio de Karen, al momento incluir en la cohorte a los pacientes, el 100% tuvo un CI normal; sí se observó disminución del nivel de inteligencia en mediciones subsecuentes años después. Cabe mencionar que el paciente con alteración en el CI verbal del presente estudio tiene diagnóstico de hipoacusia lo que pudo influir en el resultado de la prueba de inteligencia de Wechler, en todo caso la mayor parte de los pacientes hasta ahora incluidos (90%) se relaciona directamente a lo observado en la Cohorte de Karen y Cols en el momento de inclusión de los pacientes. Las alteraciones en el nivel de CI observado en la cohorte de Karen relacionadas a la cronicidad de la migraña hacen necesario que se de seguimiento del nivel de inteligencia en el grupo de pacientes actualmente incluido en nuestro estudio. [45]

Pudo demostrarse en el estudio realizado por Schmitz [46] a 25 pacientes adultos con diagnóstico de Migraña, que existe disminución del volumen de sustancia gris a nivel de lóbulo frontal y que el tiempo de reacción a un estímulo visual determinado por la prueba de

supresión de estímulos y Stroop, disminuía proporcionalmente al volumen de sustancia gris frontal comparado con un grupo control sano.

En el grupo de pacientes hasta ahora incluidos, en la prueba de Stroop se encontraron puntajes inferiores a la media de manera homogénea en el 80% de los casos. No hay estudios específicos en niños con la prueba de Stroop y los rangos de normalidad propuestos para población pediátrica están ajustados estadísticamente a partir de valores en pacientes adultos por lo que se recomienda tomar con precaución la interpretación de las puntuaciones. Tomando en consideración lo anterior esta reducción homogénea de la puntuación observada en el 80% de los pacientes, no permite asegurar que exista una anormalidad y corresponde únicamente a la puntuación basal de los pacientes al momento de su evaluación. Por lo tanto dado que cada paciente funciona como su propio control, en una segunda medición de la prueba de Stroop después de 12 semanas de tratamiento con Topiramato, tendrá que determinarse si aparecen cambios en la puntuación con respecto a la medición basal inicial.

En cuanto a las futuras líneas de investigación de la Prueba de Stroop tendrán significancia la realización de estudios dirigidos en la población pediátrica que permitan obtener la validación de dicha prueba en este grupo de edad. Aunque la relación entre anatomía cerebral y disfunción cognitiva no está completamente dilucidada, es importante mencionar que la capacidad de respuesta verbal que obedece a un estímulo visual, además de tener una causalidad probablemente orgánica relacionada con la función cortical y el volumen de sustancia gris en el lóbulo frontal, como fue observado en el estudio de Schmitz, otros factores externos también pueden alterar la capacidad de respuesta verbal ante un estímulo visual son la ansiedad y el estrés. [46]

Se encontró normalidad en la prueba de Wisconsin en el 80 %. Aunque no existen reportes en la literatura en los cuales se utilice esta herramienta de evaluación, se ha determinado que al aplicar pruebas como Torre de Hanoi, Gambling Task y Test de alternancia de objetos [47] que evalúan al igual que el Test de tarjetas de Wisconsin memoria de trabajo y atención, que existe una reducción del puntaje significativa en pacientes con migraña comparado con sujetos sanos. Es conveniente desarrollar estudios en los cuales se evalúe con la prueba de Wisconsin a pacientes con migraña y se compare con grupos de control sanos.

En la prueba de fluidez verbal se obtuvo un porcentaje de normalidad superior al 80% en todas la subcategorías. En relación a la fluidez verbal Gaist y Cols [48] investigó los efectos sobre la función cognitiva (incluido el test de fluidez verbal), en 536 pacientes con diagnóstico de migraña, sin encontrar diferencias significativas entre el grupo control sano y los pacientes con migraña, lo que se relaciona directamente con lo encontrado en los pacientes actualmente incluidos en esta investigación.

En los pacientes del presente proyecto se ha encontrado anormalidad en el desarrollo de la figura compleja de Rey en 20% de la muestra en copia y 30% en memoria, uno de los cuales presenta migraña con aura. No existe literatura disponible de evaluación de la figura compleja de Rey en pacientes pediátricos con diagnóstico de migraña. Le Pira y colaboradores [49] al evaluar la prueba de la figura compleja de Rey en 45 pacientes adultos con migraña, observó una correlación significativa entre la lateralidad del dolor y el desarrollo de la figura de Rey (Copia y memoria), encontrando alteración predominantemente en los pacientes con dolor bilateral y unilateral derecho.

En conclusión en esta evaluación inicial con los datos disponibles se hace una descripción de la primera evaluación neuropsicológica de los 10 pacientes que actualmente han ingresado al proyecto concluyendo que existe normalidad en más del 80% de los pacientes en todos puntajes de las pruebas neuropsicológicas aplicadas con excepción de la prueba de Stroop. De acuerdo a la bibliografía consultada, el procesamiento de la información visual y auditiva en pacientes con migraña parece ser diferente con respecto a pacientes sanos. [46,47] Lo anterior explicaría las alteraciones en la función visuoperceptual, atención y capacidad psicomotriz que intervienen en la realización de las prueba de Stroop y figura compleja de Rey, sin embargo sería conveniente en futuras líneas de investigación determinar si otros factores como el tiempo transcurrido entre el ataque de migraña y la realización de las pruebas, el estrés y la condición emocional de los pacientes al momento de su ejecución, impactan directamente sobre el desempeño neuropsicológico.

Existe información con herramientas como la prueba de WISC-R para evaluar la Reducción en las puntuaciones de pruebas cognitivas en áreas verbales, sin embargo no se dispone de estudios de cohorte en la edad pediátrica que determinen si existe algún grado de afección del nivel de inteligencia. Aunque en el presente proyecto evalúa las funciones

ejecutivas en pacientes que reciben tratamiento con Topiramato, sería conveniente diseñar estudios en los que se incluyan a pacientes pediátricos con diagnóstico de migraña para realizar mediciones periódicas del Nivel de CI y hacer una correlación con lo que se ha descrito en la edad adulta.

En base a lo descrito por Schmitz [45] acerca de la afección del nivel de CI verbal relacionado con la cronicidad de la migraña, sería recomendable en nuestro grupo de pacientes llevar a cabo determinación del CI verbal en mediciones subsecuentes utilizando la prueba de WISC. Sin embargo debido a que en nuestro estudio se está utilizando Topiramato, que es un medicamento que afecta la función cognitiva de manera global [28]; no podría realizarse una segunda medición inmediatamente después de los 12 meses de seguimiento planteados en el presente proyecto ya que de encontrarse afectación en la puntuación de CI verbal, no se podría determinar si es debido a la cronicidad de la migraña o al efecto del Topiramato. Sería conveniente por lo tanto realizar determinaciones subsecuentes de CI verbal luego de 18 meses de haber suspendido el tratamiento con Topiramato en los pacientes incluidos en nuestro proyecto y así evitar el efecto posible del tratamiento con Topiramato sobre el desempeño neuropsicológico.

Los resultados que anteriormente se han descrito representan la evaluación inicial y nos señalan únicamente las condiciones basales de los pacientes que cumplen criterios de inclusión mismos que serán seguidos durante un período de 12 semanas. Al término de este período se realizará una segunda medición de las funciones ejecutivas para obtener resultados concluyentes y de mayor significado; para cumplir con el objetivo principal del presente proyecto que es determinar la repercusión sobre las funciones ejecutivas que tiene el Topiramato al ser utilizado como terapia profiláctica en pacientes con Migraña. El estudio debe ofrecer mayor información durante la segunda fase.

Propuesta de futuras líneas de investigación:

- Realizar estudios comparativos de funciones ejecutivas y nivel de inteligencia verbal mediante la aplicación de pruebas de Wisconsin, Stroop, Fluidez verbal y Figura compleja de Rey, en los cuales se incluya población sana, población con diagnóstico de migraña sin tratamiento que afecte la función cognitiva y sin éste.

- Realizar estudios dirigidos en la población pediátrica que permitan obtener puntuaciones normalizadas y estandarizadas para la Prueba de Stroop en este grupo de edad.

- Realizar estudios para determinar la relación temporal entre las crisis de migraña y el desempeño en las pruebas neuropsicológicas que miden función ejecutiva. Es decir investigar si a menor tiempo transcurrido entre una crisis de migraña y la aplicación de una prueba, existe mayor afectación del desempeño

BIBLIOGRAFÍA.

1.- Donald. W. Lewis. *Pediatric Migraine*. Pediatrics in Review 2007; 28:43-54.

2.- Oleson J. *The International Classification of Headache Disorder*. Cephalalgia 2004; 24 (1):1-260.

3.- Medrano, Sempere, Morera et al. *El tratamiento preventivo con Topiramato mejora la calidad de vida de los pacientes con migraña*. *Revista* de Neurología 2006; 43(5): 259-263.

4. - Pietrobon D, Striesnnig J. *Neurobiology of migraine*. Nature 2003; 4:386-398.

5. - Bravo Migliario, Delfino Aurora. *Características clínicas de la migraña en la infancia.* Archivos de Pediatria de Uruguay 2004; 75 (1):59-66.

6. - Manuel Domínguez. *La cefalea en la infancia una aproximación diagnostica*. Anales Españoles de Pediatría 2002; 57 (5):432-43.

7. - Black D. *Sporadic and familial hemiplegic migraine: diagnosis and treatment.* Seminars in Neurology 2006; 26:208-216.

8. - D. Lewis. Ashwal, Hershey. Practice parameter: *Pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescent*. Neurology 2004; 63: 2215-2224.

9. - Hamalainen ML, Hoppu K, Valkeila E, et al. *Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study*. Neurology 1997; 48: 102–107.

10.- Lewis DW, Kellstein D, Burke B, et al. *Children's ibuprofen suspension for the acute treatment of pediatric migraine headache*. Headache 2002; 42:780–786.

11. - Stephen D Silberstein. Practice parameter: *Evidence-Based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurology 2000; 754-762.

12. - J Artigas. *Tratamiento profiláctico de la migraña en niños en* "Cefaleas en la infancia y la adolescencia". Ed. Ergon. 2003. Páginas 181-197.

13.- Winner P, Pearlman EM, Linder SL, Jordan DM, Fisher AC, Hulihan J. *Topiramate for migraine prevention in Children: a randomized, double blind, placebo controlled trial*. Headache 2005; 45:1304-1312.

14. - Hershey AD. Powers SW. Vockel AL. Le Cates S. *Effectiveness of topiramate in the prevention of childhood headache.* Headache 2002; 42: 810-818.

15.- Sorge F. DeSimone R. Marano E. *Flunarizine in prophylaxis of childhood migraine. A double-blind, placebo-controlled crossover study*. Cephalalgia 1988; 8:1-6.

16. Sills M. Congdon P. Forsythe I. *Clonidine and childhood migraine*. Dev Med Child Neurol 1982; 24:837–841.

17. - Lakshmi CV. Singhi P, Malhi P, Ray MJ. Topiramate *in the prophylaxis of pediatric migraine: a double blind placebo controlled trial*. Child Neurology 2007; 22(7): 829-835.

18. - Campistol J. Campos J. Casas C. Herranz JL. *Topiramate in the prophylactic treatment of migraine in children*. Journal of Child Neurology 2005; 20(3): 251-253.

19. - Ferraro D, Di Trapani G. *Topiramate in the prevention of pediatric migraine: literature review*. Journal Headache Pain 2008; 9: 147-150.

20.- Tirapu J. Muñoz J. *Memoria y funciones ejecutivas*. Revista de Neurología 2005; 41 (8):475-484.

21.- Rebollo M. Montiel S. *Atención y funciones ejecutivas*. Revista de Neurología 2006; 42 (2): 3-7.

22.- Manga A. Ramos F. *Evaluación de los síndromes neuropsicológicos infantiles*. Revista de Neurología 2001; 32(7):664-675.

23.- Van Der E. Martin PJ. Gerard JP. *Detecting the significance of changes in performance on the Stroop color-word test, Rey´s Verbal Learning Test, and the Letter digit substitution test: The Regression-based change approach*. Journal of the International Neuropsychological Society 2008; 14:71-80.

24. - Cutrer F. *Antiepileptics Drugs: How they work in headache.* Headache. 2001; 41 (S1): S3-S10.

25. - White HS. *Molecular pharmacology of topiramate: Managing seizures and preventing migraine*. Headache 2005; 45(1): 48-56.

26. - Biton V. Edwards K R. Montouris GD, et al. *Topiramate titration and tolerability.* The annals Of Pharmacotherapy 2001; 35(2): 173-179.

27. - Mula M, Trimble MR. LaHood SD. Sander JWA.*The importance of being seizure free: Topiramate and Psychopathology in epilepsy*. Epilepsy and Behavior 2003; 4: 430-434.

28. - Romigi A. Cervellino A. Marciani G. et al. *Cognitive and psyquiatric effects of topiramate monotherapy in migraine treatment: an open study*. European Journal of Neurology 2008; 15: 190-195.

29. - Meador K. J. Loring B. Vahle J. et al. *Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and topiramate in healthy volunteers*. Neurology 2005; 64: 2108-2113.

30. - Meador K. Hulihan J. Kamin M. et al. *Differential cognitive and behavioral effects of topiramate and valproate.* Neurology 2003; 60: 1483-1488.

31. - Salinski M.C. Storzbach D. Spencer, MD. Et al. *Effects of topiramate and gabapentin on cognitive abilities in healthy volunteers*. Neurology 2005; 64: 792-798.

32. - Coppolla F. Rossi C. Manikin M. Et al. *Language disturbance as a side effect of prophylactic treatment of migraine*. Headache 2007; 48: 86-94.

33. - Thompson PJ. Baxendale SA. Duncan JS. Sander J. *Effects of topiramate on cognitive function*. Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry 2000; 69:636-641.

34. - Varda G. Shalev R. *Reversible language regression as an adverse effect of topiramate treatment in children.* Neurology 2004; 62: 299-300.

35. - Rorsman I. Kallen K. *Recovery of cognitive and emotional functioning following withdrawal of topiramate maintenance therapy.* Seizure 2001; 10: 592-595.

36. - Panayoutopoulos. *Pharmacopoeia on prophylactic antiepileptic drugs*, Topiramate en: “The epilepsies”. Ed. Bladon Medical Publishing. 2005; Páginas 513-515.

37. - Banta JT, Hoffman K. Budenz. *Presumed Topiramato-induced bilateral acute angle closure glaucoma*. American Journal Ophtalmology. 2001; 132:112-114.

38.- Wechler D. *WISC-R-Español. Escala de inteligencia revisada para el nivel escolar*. Editorial Manual Moderno. México. 1974.

39.- Charles Golden. *Stroop, test de colores y palabras*. Publicaciones de psicología aplicada. Madrid. 1994.

40. - Heaton, Gordon, Talley. Key, Curtis. *Wisconsin card Sorting Test Manual*. Psychological Assessment Resources Inc. U.S.A 1981.

41.- Feggy Ostrosky. *Neuropsi atención y memoria*. American Book Store. 2003.

42. - Galindo, Cortés. Salvador. *Rey Osterrieth complex figure in Mexican population*. 1992.

43.- Reglamento de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación. Artículo 17, Fracción II.1984.

44.- Grupo Experto de Trabajo de la Conferencia Internacional de Armonización. Guía de buenas prácticas clínicas. 1996.

45. - Karen E. Hausman. Barry J. *Migraine and cognitive function: A life Course study.* Neurology 2002; 59:904-908.

46. - Schmitz N. Arkink E. Mulder M. Rubia K. *Frontal lobe structure and executive function in migraine patients.* Neuroscience Letters 2008; 440:92-96.

47. - Mongini F. Keller R. Deregibus A. Barbalonga E. *Frontal lobe dysfunction in patients with chronic migraine: a clinical-neuropsychological study*. Psychiatry Research 2005; 133:101-106.

48. - Gaist D. Pedersen L. Madsen C. Tsiropoulous I. *Long term effects of migraine on cognitive function, a population-based study of Danish twins*. Neurology 2005; 64:600-607.

49. - Le Pira et al. *Relationship between variables and cognitive performances in migraineurs with and without aura.* Functional Neurology 2004; 19(2): 101-105.

50.- Comité internacional de editores de revistas médicas. Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas: Redacción y preparación de la edición de una publicación biomédica. 2006.

ANEXOS

Anexo 1

Hoja de captura de datos de evaluación neuropsicológica

DATOS DEMOGRAFICOS Y DE IDENTIFICACION						
Registro						
Edad (Meses)						
Género: 1=Masc. 0= Fem	Masculino		Femenino			
Escolaridad :(Años cursados)	Primaria		Secundaria		Preparatoria	
Fecha de nacimiento: (dd/mm/aa)						
Dirección:						
Teléfono:						
Antecedente Familiar de Migraña 1= Si 0= No						

EVALUACION NEUROPSICOLOGICA INICIAL								
Puntaje WISC	CI Verbal		CI Ejecutivo		CI Total.			
Test de Stroop.	Palabra		Color		Palabra - color		Interferencia	
Puntaje WCST	Nivel conceptual Puntuación t				Porcentaje de Errores		Porcentaje de respuestas Perseverativas.	
Prueba de fluidez verbal	Semántico				Fonológico		*Observaciones:*	
Figura compleja de Rey 1=normal 2=anormal.	Copia				Memoria			

EVALUACION NEUROPSICOLOGICA FINAL								
Puntaje WISC	CI verbal		CI ejecutivo		CI Total.			
Test de Stroop.	Palabra		Color		Palabra color		Interferencia	
Puntaje WCST	Nivel conceptual Puntuación t				Porcentaje de Errores		Porcentaje de respuestas Perseverativas.	
Prueba de fluidez verbal	Semántico				Fonológico		*Observaciones:*	
Figura compleja de Rey 1=normal 2=anormal.	Copia				Memoria			

Anexo 2

Hoja de registro de características clínicas de los episodios migraña

Fecha y número de episodio:						
Localización: 1= Unilateral (derecha o izquierda) 2 = Bilateral.						
1 = Frontal 2 = Temporal 3 = Occipital						
Intensidad 1= Leve 2 =Moderado 3 =Severa						
Duración (tiempo en horas)						
Tipo de dolor. 1 =Pulsátil, 2 =Opresivo 3 =Mal definido						
Frecuencia 1 = 0-1 por semana 2 = 2-4 por semana 3 = 4 o más por semana.						
Pródromos. 1= Con aura 2 = Sin aura						
Factores desencadenantes:						
1= Estrés emocional. 2= Alimentos: Lácteos. Chocolates, frutos secos, frituras. 3=Ejercicio 4= Infecciones 5=Menstruales 6= Desvelo 7= Exposición al sol.						
Síntomas acompañantes:						
Digestivos: 1=Dolor abdominal 2=Náusea 3=Vómito 4=Anorexia						
Oftálmicos: 1=Fotofobia 2=Escotomas 3=Fosfenos						
Vasomotores: 1=Palidez 2=Sudoración.						
Otros: 1=Confusión mental 2=Sueño 3= Otros (Especificar)_____						

Se tomarán en cuenta los síntomas predominantes en cada episodio.

Anexo 3

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA. SERVICIO DE NEUROLOGIA PEDIATRICA.

CARACTERISTICAS CLINICAS EN PACIENTES PEDIATRICOS CON MIGRAÑA Y REPERCUSION DEL TRATAMIENTO PROFILACTICO CON TOPIRAMATO SOBRE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS

Se invita a su hijo a participar en un estudio de investigación clínica en el Instituto Nacional de Pediatría en el cual se incluirán a por lo menos 15 pacientes de todos los géneros, con edad mayor a 8 años y menor a 18 años con diagnóstico de migraña y sus variantes. Antes de que decida si su hijo va a participar es importante que usted entienda porque se esta realizando la investigación, para que usted pueda tomar una decisión informada sobre la participación de su hijo.

Como es de su conocimiento su hijo padece MIGRAÑA. La intensidad del dolor y la frecuencia de los ataques pueden repercutir sobre las actividades escolares y cotidianas así como en el rendimiento académico de su hijo. Existen fármacos como el Topiramato que tienen la capacidad de prevenir la aparición de los ataques y de disminuir la intensidad del dolor y su hijo reúne criterios para la utilización de terapia preventiva. El objetivo principal de este estudio es evaluar las características clínicas (tipo y forma de dolor así como síntomas acompañantes) y en que medida afecta las funciones de pensamiento, organización y trabajo el Topiramato como tratamiento preventivo.

LIBERTAD DE PARTICIPACION.

En el caso de que por alguna razón usted o su hijo no desee participar o bien seguir participando en el estudio, podrá solicitar su salida del estudio, sin que por esto haya repercusiones en su tratamiento de forma habitual.

RIESGOS PARA EL PACIENTE.

La mayoría de los medicamentos tienen efectos adversos. Los más frecuentemente reportados del Topiramato son pérdida de apetito, pérdida de peso, sensación de hormigueo en zonas pequeñas de piel, somnolencia y disminución de la capacidad de concentración, la mayoría de los efectos ya comentados con transitorios y no ameritan de suspender el fármaco. Con mucha menor probabilidad existe riesgo de reacción alérgica manifestada como enrojecimiento de la piel o ronchas así como elevación de la presión ocular que pueda generar dolor o enrojecimiento ocular en cuyo caso si existe la necesidad de suspender el Topiramato y cambiarlo por otro medicamento que ayude también a prevenir los ataques de migraña. Tanto la elevación de la presión ocular y las reacciones alérgicas desaparecen al retirar el Topiramato. En el caso que su hijo presente cualquiera de estos efectos existirá de manera permanente comunicación vía telefónica con los médicos encargados de esta investigación.

PROCEDIMIENTOS A REALIZAR EN EL PACIENTE

Como se ha explicado con anterioridad, su hijo amerita la administración de fármacos que ayuden a disminuir la frecuencia de los ataques de migraña y su intensidad. Se realizará una evaluación clínica integral así como la aplicación de 5 pruebas (cuestionarios). No se le tomarán muestras sanguíneas ni se le hará ningún procedimiento invasivo. Se trata de cuestionarios validados científicamente y que nos ayudarán a tener un registro de la evolución de su hijo. Los cuestionarios serán aplicados en dos o tres sesiones. Se iniciará posteriormente la terapia preventiva con Topiramato en tabletas de 25 mg vía oral cada 24 hrs, escalando gradualmente una tableta de 25 mg cada semana en un período de 4 semanas alcanzando una dosis final de 100 mg diarios. Después de un periodo de 12 semanas posterior a que se haya alcanzado la dosis final se realizará una segunda evaluación en donde se repetirán las pruebas realizadas al inicio del estudio y se tendrá de esta manera un registro clínico subsecuente. El tratamiento de acuerdo al grado de respuesta y a la mejoría que se tenga se podrá prolongar hasta 6 meses.

COMPROMISO

En calidad de padres o tutores los abajo firmantes nos comprometemos a asistir puntualmente a las citas y evaluaciones que el tratamiento de nuestro hijo requiera.

BENEFICIOS PARA EL PACIENTE

Puede recibir el beneficio de obtener información acerca de la salud de su paciente y de su enfermedad. La atención médica no tendrá ningún costo durante el transcurso del estudio.

BENEFICIOS PARA LA SOCIEDAD

Identificar la repercusión que tiene la administración de Topiramato como medida profiláctica en migraña sobre las funciones ejecutivas en la población mexicana.

REPONSABILIDADES DEL PACIENTE

Si decide participar en este estudio, su participación durará un máximo de 4 meses, la evaluación neuropsicológica inicial comprende 5 citas, la evaluación neuropsicológica subsecuente comprende una cita. Las evaluaciones clínicas incluyen un total de 4 entrevistas que tienen como finalidad realizar historia clínica completa y examen clínico inicial en la primera visita y vigilar la evolución en las 3 citas subsecuentes. Es responsabilidad de usted asistir a todas las citas de evaluación.

Es responsabilidad de usted supervisar la administración del Topiramato a informar al médico antes de tomar cualquier medicamento nuevo. Incluidos los medicamentos que usted compre en una farmacia sin una receta de su médico. Asimismo notificar al médico o al investigador si hay aparición de reacciones alérgicas (erupción cutánea o Rash), molestias oculares o cualquier molestia que usted considere pueda ser atribuible a la ingesta de Topiramato.

RESPONSABILIDAD DE LOS INVESTIGADORES

Serán responsabilidad de los investigadores las siguientes:

GARANTIZAR LA RESPUESTA A SUS DUDAS

Si existieran dudas acerca del estudio, los tutores o el paciente podrán realizar todas las preguntas que deseen y se les tratara de responder en forma sencilla y completa, se proporcionará el teléfono celular de los investigadores para aclarar en cualquier momento también vía telefónica cualquier pregunta que surja durante el tratamiento.

GARANTIZAR LA CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACION QUE USTED PROPORCIONE

El presente estudio se analizará por el grupo de investigadores, sin divulgar los datos personales de su hijo, lo que le brinda total confidencialidad.

DARLE INFORMACION ACERCA DE TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

En caso de que durante la fase de estudio surja algún tratamiento para mejorar la salud del paciente, los investigadores se comprometen a informar sobre la posibilidad de dicho tratamiento a los padres, tutores o al paciente.

CONTACTO EN CASO DE EMERGENCIA

Si tiene preguntas o dudas acerca del tratamiento o la evolución de su paciente o si desea informar sobre aparición de efectos secundarios comunicarse con:

DR. JUAN PABLO MUÑOZ MONTUFAR: Instituto Nacional de Pediatría. Teléfono (55-10-84-09-00, extensión 1358 Cel. 04455-33-52-48-97.

DRA GLORIA HERNANDEZ ANTUNEZ. Instituto Nacional de Pediatría. Teléfono (55-10-84-09-00, extensión 1358. Cel: 04455-54-05-49-22.

DR. RICARDO AVALOS PLATA Instituto Nacional de Pediatría. Teléfono (55-10-84-09-00, Ext. 1358 1186) Cel. 04455-36-47-97-57

Si tiene inquietudes o quejas sobre la investigación o si desea hacer preguntas sobre sus derechos como sujeto de un estudio, puede comunicarse con:

DR. ALBERTO OLAYA VARGAS. Presidente del comité de ética. Instituto Nacional de Pediatría. Teléfono (55)-10-84-09-00. (Ext. 1339).

AUTORIZACION

Doy por entendido todo lo que se me ha explicado referente a la enfermedad de mi paciente, de su evolución y de la necesidad que existe de instalar la terapia preventiva para migraña en mi hijo (a), estoy enterado(a) de los efectos adversos de la administración del Topiramato y autorizo para que mi hijo sea incluido en este estudio de investigación en el entendido de que si fuera mi voluntad no continuar en dicho estudio estaré en plena libertad de así decidirlo. Me comprometo a asistir a todas las citas de evaluación subsecuentes y a informar al médico acerca de la evolución de mi hijo. He recibido una copia de este documento de consentimiento bajo información y he firmado un duplicado de recibido al calce.

NOMBRE DEL PACIENTE:

_____

México, D.F a ____de _____de 200___.

NOMBRE Y FIRMA DEL PADRE O TUTOR

_____.

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR QUE OBTUVO EL CONSENTIMIENTO:

_____.

TESTIGOS

Testigo 1

Nombre y firma:

_____.

Domicilio: _____

Relación con el paciente:_____

Testigo 2

Nombre y firma

_____.

Domicilio: _____

Relación con el paciente:_____

Anexo 4

CARTA DE ASENTIMIENTO

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA. SERVICIO DE NEUROLOGIA PEDIATRICA.

CARACTERISTICAS CLINICAS EN PACIENTES PEDIATRICOS CON MIGRAÑA Y REPERCUSION DEL TRATAMIENTO PROFILACTICO CON TOPIRAMATO SOBRE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS

Se te invita a participar en un estudio de investigación clínica en el Instituto nacional de Pediatría en el cual se incluirán a por lo menos 15 pacientes de todos los géneros, con edad mayor a 8 años y menor a 18 años con diagnóstico de migraña y sus variantes. Antes de que tomes la decisión de participar es importante que conozcas los objetivos del estudio y los procedimientos que se te realizarán.

La intensidad del dolor de cabeza y la frecuencia de los ataques pueden repercutir sobre tus actividades escolares y cotidianas así como en tu rendimiento diario. Existen fármacos como el Topiramato que tienen la capacidad de prevenir la aparición de los ataques y de disminuir la intensidad del dolor que padeces. Estos medicamentos están indicados para el tratamiento de tu dolor de cabeza. Se realizará en el Instituto Nacional de Pediatría un estudio para determinar las características clínicas (tipo y forma de dolor así como síntomas acompañantes) y en que grado afecta la capacidad de concentración mental la administración del Topiramato en pacientes que como tú padecen migraña.

LIBERTAD DE PARTICIPACION.

Si por alguna razón no deseas participar o decides en cualquier momento no seguir participando en el estudio, podrás hablar con tus padres y solicitar tu salida de la presente investigación, sin que por esto haya repercusiones en tu seguimiento o tratamiento habitual. Tus consultas te seguirán siendo dadas y el trato hacia ti seguirá siendo el mismo de siempre.

RIESGOS PARA EL PACIENTE.

La mayoría de los fármacos tienen efectos adversos. Los efectos adversos más frecuentes del Topiramato son pérdida de apetito, pérdida de peso, sensación de hormigueo o entumecimiento en la piel, somnolencia y en casos mas raros dolor en los ojos, visión borrosa y ronchas en la piel. Es tu responsabilidad informar a tus padres si sientes cualquiera de estos efectos cuando tomas el Topiramato ya que si es así es necesario que tus padres informen al médico.

PROCEDIMIENTOS QUE TE SERAN REALIZADOS.

Para saber en que grado el Topiramato puede afectar tus funciones ejecutivas se te realizarán 5 pruebas (Exámenes) al inicio del tratamiento y después de 4 meses de que lo hayas tomado. Los exámenes a aplicar son únicamente cuestionarios y no se utilizarán pruebas que te lastimen como agujas o toma de muestras de sangre.

COMPROMISO

Después de que se me ha explicado de manera detallada en que consiste el estudio y lo procedimientos que se me realizarán, he tomado la decisión en conjunto con mis padres o tutores de participar en el estudio y de asistir puntualmente a las citas que se me indiquen.

GARANTIA DE RESPUESTA A DUDAS

Si tuviera alguna duda de los procedimientos que se me realizarán mis médicos tendrán la obligación de resolvérmelas.

GARANTIA DE CONFIDENCIALIDAD

El presente estudio se analizará por el grupo de investigadores si divulgar datos personales.

GARANTIA DE INFORMACION DE TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

En caso de que durante la fase de estudio surja algún tratamiento para mejorar la salud del paciente, los investigadores se comprometen a informar sobre la posibilidad de dicho tratamiento a los padres, tutores o al paciente.

AUTORIZACION

Doy por entendido todo lo que se me ha explicado referente a mi enfermedad, de su evolución, de la necesidad que existe de que utilice terapia preventiva para migraña y de los efectos adversos de la administración del Topiramato y autorizo para que se me incluya en este estudio de investigación en el entendido de que si fuera mi voluntad no continuar en dicho estudio estaré en plena libertad de así decidirlo.

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE_____

México, D.F a ____de _____de 200___.

NOMBRE Y FIRMA DEL PADRE O TUTOR: _____

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR QUE OBTUVO EL CONSENTIMIENTO:

_____

TESTIGOS

Nombre y firma _____.

Nombre y firma _____.

TELEFONOS DE CONTACTO DE EMERGENCIA: **DR. JUAN PABLO MUÑOZ MONTUFAR** (Cel. 04455-33-52-48-97). **DRA GLORIA HERNANDEZ ANTUNEZ**. (Cel: 04455-54-05-49-22). **DR. RICARDO AVALOS PLATA** (Cel. 04455-36-47-97-57).

Anexo 5

Cuadros de resultados de pruebas neuropsicológicas

Cuadro 1

ESCALA DE INTELIGENCIA PARA NIÑOS DE WECHSLER REVISADA (WISC-R)

N=10

Categoría	*COEFICIENTE INTELECTUAL*		
	Verbal	Ejecutivo	Total
Puntuación mínima	*69*	*74*	*70*
Puntuación máxima	*111*	*109*	*111*
Promedio	*95.3*	*95.3*	*94.6*
Mediana	*99.5*	*99.5*	*98.5*
Desviación estándar	*12.09*	*11.86*	*12.15*

Cuadro 2

ESCALA DE INTELIGENCIA PARA NIÑOS DE WECHSLER REVISADA (WISC-R)

Porcentaje de alteración

N=10

Pacientes con puntuación baja (%)	*10*	*0*	*0*
Pacientes con puntuación normal (%)	*80*	*100*	*90*
Pacientes con puntuación superior (%)	*10*	*0*	*10*

Cuadro 3

PRUEBA CONFLICTO PALABRA COLOR DE STROOP

n=10

Categoría	***Palabra***	***Color***	***Palabra-Color***	***Interferencia***
Puntuación mínima	*33*	*27*	*31*	*40*
Puntuación máxima	*64*	*53*	*65*	*70*
Promedio	*43.9*	*38.5*	*43.1*	*54.1*
Mediana	*44*	*40*	*41*	*54*
Desviación estándar	*9.48*	*7.74*	*10.6*	*9.84*

Cuadro 4

PRUEBA CONFLICTO PALABRA COLOR DE STROOP

Porcentaje de alteración

n=10

Pacientes con puntuación normal (%)	*20*	*10*	*20*	*60*
Pacientes con puntuación baja (%)	*80*	*90*	*80*	*40*

Cuadro 5

PRUEBA DE LAS TARJETAS DE WISCONSIN

n=10

Categoría	***Categoría***		
	Nivel conceptual	***Errores (%)***	***Palabras perseverativas (%)***
Puntuación mínima	*30*	*28*	*32*
Puntuación máxima	*56*	*61*	*63*
Promedio	*46.1*	*46.5*	*47*
Mediana	*47.5*	*47*	*45.5*
Desviación estándar	*7.29*	*9.24*	*10.39*

Cuadro 6

PRUEBA DE LAS TARJETAS DE WISCONSIN

Porcentaje de alteración

n=10

Pacientes con puntuación baja (%)	*20*	*20*	*20*
Pacientes con puntuación normal(%)	*70*	*60*	*50*
Pacientes con puntuación superior (%)	*10*	*20*	*30*

Cuadro 7

PRUEBA DE FLUIDEZ VERBAL

n=10

Valores	***Categoría***	
	Semántico	***Fonológico***
Puntuación mínima	*10*	*5*
Puntuación máxima	*19*	*11*
Promedio	*12.5*	*8.6*
Mediana	*12*	*9*
Desviación estándar	*2.99*	*1.9*

Cuadro 8
PRUEBA DE FLUIDEZ VERBAL

Porcentaje de alteración

n=10

Pacientes con puntuación baja (%)	*0*	*10*
Pacientes con puntuación normal (%)	*80*	*90*
Pacientes con puntuación superior (%)	*20*	*0*

Cuadro 9

Figura compleja de Rey

n=10

Pacientes	Categoría	
	Copia	**Memoria**
Pacientes con prueba normal (%)	*80*	*70*
Pacientes con prueba anormal (%)	*20*	*30*

Agradecimientos

A Dios, a mis padres, hermanos, amigos, maestros de curso y tutores de tesis sin cuyo apoyo no hubiera sido posible este logro clave en mi vida profesional.

A Guadalupe, Gracias por saber ser paciente y tener en mí la confianza suficiente y requerida para hacer exitosa cualquier relación de pareja.

Juan Pablo Muñoz Montúfar

Marzo del 2009.